

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 89121681.4

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 403/12, C07D 237/22,**  
**C07D 417/14, A61K 31/50**

22 Anmeldetag: 23.11.89

30 Priorität: 06.12.88 AT 2991/88

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
 13.06.90 Patentblatt 90/24

84 Benannte Vertragsstaaten:  
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **CL PHARMA**  
**AKTIENGESELLSCHAFT**  
**St. Peter-Strasse 25**  
**A-4021 Linz(AT)**

72 Erfinder: **Blaschke, Heinz, Dr.**  
**Stanglhofweg 7**  
**A-4020 Linz(AT)**

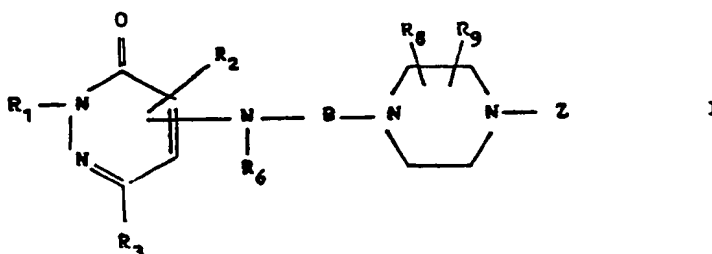
Erfinder: **Stroissnig, Heimo, Dr.**  
**Ferrogasse 45/1/8**  
**A-1180 Wien(AT)**

Erfinder: **Fellner, Harald, Dr.**  
**Golfplatzstrasse 12**  
**A-4040 Puchenu(AT)**  
 Erfinder: **Enzenhofer, Rita, Dr.**  
**Stifterstrasse 12**  
**A-4100 Ottensheim(AT)**

74 Vertreter: **Kunz, Ekkehard, Dr.**  
**Chemie Holding AG Patentwesen St.**  
**Peter-Strasse 25**  
**A-4021 Linz(AT)**

54 **Neue Piperazinyalkyl-3(2H)-pyridazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als blutdrucksenkende Mittel.**

57 Die Erfindung betrifft neue Piperazinyalkyl-3(2H)-pyridazinone der Formel



in der die Reste

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Piperidin, Morpholin oder durch eine Gruppe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, in der R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl darstellen, substituiertes (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl,

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> Wasserstoff bedeutet,

R<sub>6</sub> Wasserstoff, (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl,

B unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-Alkyl oder durch die Gruppe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> substituiertes (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>)-Alkyl, welches gegebenenfalls zu einem alicyclischen 4 bis 7-Ring geschlossen sein kann,

R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl und

EP 0 372 305 A1

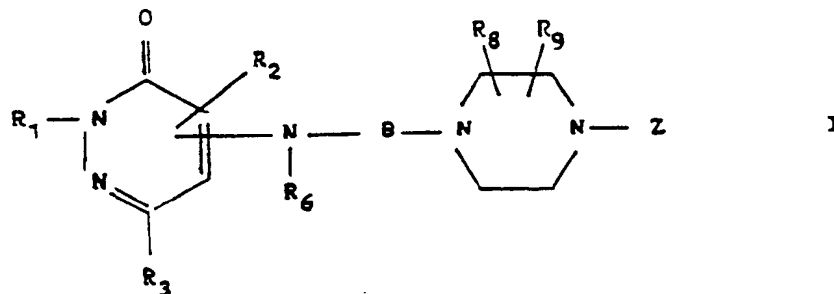
Z unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Halogen, Nitro, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)-Cycloalkoxy, (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-Alkylthio, Trifluormethylthio oder durch die Gruppe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> substituiertes Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Thiazolyl darstellen, ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Medikament zur Behandlung von Hypertonie, Herzinsuffizienz und peripheren Kreislaufstörungen.

# Neue Piperazinylalkyl-3(2H)-pyridazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als blutdrucksenkende Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Piperazinylalkyl-3(2H)-pyridazinone und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als blutdrucksenkende Mittel.

Es ist bekannt, daß Alpha-Rezeptoren-Blocker als blutdrucksenkende Mittel verwendet werden können. So werden beispielsweise in der DE-PS 19 42 405 arylsubstituierte Piperazinylpropylenamino-uracile beschrieben, die blutdrucksenkend wirken und den durch Adrenalin und Noradrenalin an der despinalisierten Ratte hervorgerufenen blutdrucksteigernden Effekt blockieren.

Gegenstand der Erfindung sind neue Piperazinylalkyl-3(2H)-pyridazinone der Formel



in der die Reste

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Piperidin, Morpholin oder durch eine Gruppe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, in der R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl darstellen, substituiertes (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl,

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> Wasserstoff bedeutet,

R<sub>6</sub> Wasserstoff, (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl,

B unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-Alkyl oder durch die Gruppe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> substituiertes (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>)-Alkylen, welches gegebenenfalls zu einem alicyclischen 4 bis 7-Ring geschlossen sein kann,

R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl und

Z unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach oder (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Halogen, Nitro, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)-Cycloalkoxy, (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-Alkylthio, Trifluormethylthio oder durch die Gruppe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> substituiertes Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Thiazolyl darstellen, ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Medikament zur Behandlung von Hypertonie, Herzinsuffizienz und peripheren Kreislaufstörungen.

Der Ausdruck (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl umfaßt alle geradkettigen und ein- oder mehrfach verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Isopropyl, tert. Butyl, Neopentyl, Hexyl und dergleichen.

In der (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkoxygruppe besitzt der Alkylrest die obige Bedeutung.

Der Ausdruck (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>)-Alkylen steht für einen divalenten, geradkettigen oder ein- oder mehrfach verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, wobei, falls mindestens 4 Kohlenstoffatome vorhanden sind, die Alkylkette gegebenenfalls zu einem alicyclischen, gesättigten Ring mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen geschlossen sein kann, wie beispielsweise Cyclobutyl, Cycloheptyl. In der (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)-Cycloalkoxygruppe besitzt der Cycloalkylrest die Bedeutung eines gesättigten alicyclischen Kohlenwasserstoffrestes mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen.

Unter Halogen ist Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Von den Verbindungen der Formel I sind jene bevorzugt, in denen die Reste

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Benzyl, 2-Hydroxyethyl oder 2-Dimethylaminoethyl,

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> Wasserstoff, Chlor, Brom oder Methoxy, wobei mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> Wasserstoff bedeutet,

R<sub>6</sub> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

B geradkettiges (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkylen,

R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> Wasserstoff und

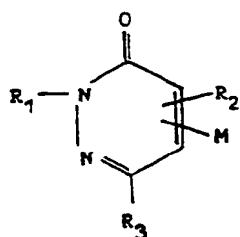
Z unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Methyl, (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Nitro substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl-2 darstellen.

Besonders bevorzugt ist die Verbindung 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)-amino)-3(2H)-pyridazinon.

Die Verbindungen der Formel I können, falls R<sub>1</sub> die Bedeutung von Wasserstoff hat, zum Teil oder gänzlich in ihrer tautomeren Form vorliegen. Auch diese tautomeren Formen sind Bestandteil der vorliegenden Erfindung.

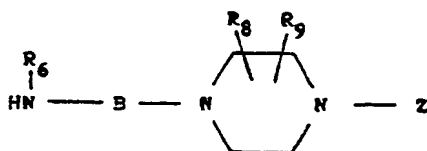
Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze werden dadurch hergestellt, daß man

a) eine Verbindung der Formel



II

in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> wie oben definiert sind und M eine Abgangsgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



III

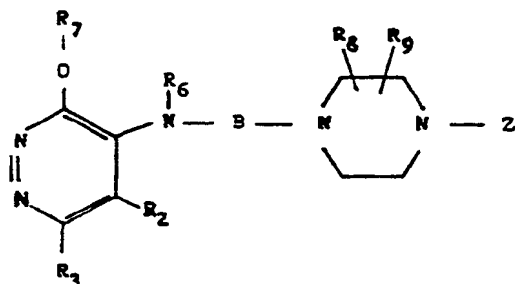
in der R<sub>6</sub>, B, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> und Z wie oben definiert sind, umsetzt, oder

b) in einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, das Halogen von R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> mittels hydrierender Enthalenierung durch Wasserstoff ersetzt, oder

c) eine Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, mit einem Alkalimetallalkoholat umsetzt, wobei das Halogen von R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> in einen Rest mit der Bedeutung (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkoxy umgewandelt wird, oder

d) in einer Verbindung der Formel I, in der R<sub>1</sub> die Bedeutung von i-Propyl, sec-Butyl, t-Butyl oder Benzyl hat und die übrigen Reste wie oben definiert sind, R<sub>1</sub> durch Säuren abspaltet oder

e) ein Pyridazin der Formel



IV

in der R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, B, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> und Z wie oben definiert sind und R<sub>7</sub> die Bedeutung von (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl hat, unter Etherspaltung mit Säure in das entsprechende 3(2H)-Pyridazinon überführt oder

f) eine Verbindung der Formel I, in der R<sub>1</sub> Wasserstoff und einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, durch Reaktion mit einem alkylierenden Reagens in

Position 2 des Pyridazin-Ringes alkyliert und

g) gewünschtenfalls eine nach a) bis e) erhaltene Verbindung der Formel I in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt.

Als Abgangsgruppe M nach Verfahrensvariante a) eignen sich alle üblicherweise verwendeten Abgangsgruppen wie Halogen, p-Toluolsulfonyl, Methansulfonyl oder Trifluormethansulfonyl u.ä. Bevorzugterweise werden Verbindungen der Formel II eingesetzt, in der M die Bedeutung von Chlor oder Brom besitzt.

Die Durchführung der Reaktion nach Verfahrensvariante a) erfolgt in der Weise, daß man eine Verbindung der Formel II oder ihr Tautomeres mit einer Verbindung der Formel III in einem unter Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa 20 und 150 °C oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze umsetzt. Als Verdünnungsmittel kommen beispielsweise DMF, DMSO, Acetonitril, Benzol, Toluol, Aceton, Diethylketon, Essigester, Amylacetat, Ethylenglykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Tetralin oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, Hexanol, Decanol, Dioxan oder Tetrahydrofuran in Frage. Die Reaktionsdauer liegt etwa zwischen 2 und 200 Stunden, wobei höhere Reaktionstemperaturen kürzere Reaktionszeiten bedingen und umgekehrt. Bevorzugte Reaktionsbedingungen sind die Umsetzung der Reaktionspartner in Acetonitril für 5 - 50 Stunden unter Zusatz von mindestens einem Mol Kaliumhydrogencarbonat als säurebindendem Mittel bei Rückflußtemperatur.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III entstehen Stellungsisomere, da sich R<sub>2</sub> wie eine Abgangsgruppe verhält. Die Trennung der Stellungsisomeren erfolgt durch übliche Methoden der Chemie, bevorzugt durch Umkristallisation und Säulenchromatographie.

Nach Verfahrensvariante b) wird das Halogen von R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> mittels hydrierender Enthlogenierung durch Wasserstoff ersetzt. Bevorzugt erfolgt sie in Lösung unter Zusatz eines Katalysators aus Edelmetall oder aus Raney-Nickel. Besonders bewährt hat sich die Verwendung von Palladium auf Kohle als Katalysator. Als Lösungsmittel kommen Alkohole wie Methanol, Ethanol, Hexanol u.ä., Ester wie Methylacetat, Ethylacetat u.ä., Eisessig oder wässrige Salzsäure oder Natronlauge in Frage. Es wird bei für katalytische Hydrierungen üblichen Drücken gearbeitet, bevorzugt bei Drücken von Normaldruck bis etwa 5 bar. Die Temperatur kann, abhängig von der verwendeten Verbindung und dem Druck, etwa zwischen 0 °C und 120 °C liegen; bevorzugt wird bei 20 - 70 °C gearbeitet. Die Hydrierung wird bis zur berechneten stöchiometrischen Wasserstoffaufnahme durchgeführt, wobei ein geringer Überschuß an Wasserstoff in den meisten Fällen nicht nachteilig ist.

Nach Verfahrensvariante c) erfolgt die Reaktion mit dem Alkalimetallalkoholat, bevorzugt einem Natriummethylat, in einem polaren Verdünnungsmittel wie DMF, DMSO, in zyklischen Ethern wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, in Diethylether, Diethylenglykoldimethylether oder in Alkoholen, wobei die Verwendung des Alkohols, dem das Alkoholat zugrunde liegt, besonders bevorzugt ist. Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von etwa 80 bis 200 °C und kann er gewünschtenfalls in einem Druckgefäß bei Drücken von etwa 2 bis 10 bar durchgeführt werden. Die Reaktionsdauer beträgt in Abhängigkeit von der Art der Ausgangsverbindungen und den Reaktionsparametern, besonders in Abhängigkeit von Druck und Temperatur, etwa 6 bis 120 Stunden. Bevorzugt wird die Reaktion in methanolischer Lösung ohne Druck bei Rückflußtemperatur während 30 - 60 Stunden durchgeführt.

Die Abspaltung von R<sub>1</sub> nach Verfahrensvariante d) kann mittels anorganischer oder organischer Säuren erfolgen. Beispiele für anorganische Säuren sind HCl und HBr, wobei diese Säuren sowohl in wässriger Lösung als auch gelöst in Eisessig verwendet werden können. Beispiele für organische Säuren sind Trifluoressigsäure, Trifluormethansulfonsäure und Methansulfonsäure. Die Abspaltung erfolgt durch Erwärmen in den genannten Säuren bei Temperaturen von etwa 50 bis 120 °C, bevorzugt bei Rückflußtemperatur; die Reaktionsdauer beträgt abhängig von der Art der Ausgangsverbindungen und den übrigen Reaktionsparametern etwa 0,5 bis 12 Stunden.

Die Umwandlung eines Pyridazins der Formel VI durch Etherspaltung in ein 3(2H)-Pyridazinon der Formel I nach Verfahrensvariante e) kann mit den in Verfahrensvariante d) genannten Säuren erfolgen. Bevorzugt werden Verbindungen der Formel IV eingesetzt, in der R<sub>7</sub> die Bedeutung Methyl besitzt. Die Reaktion wird abhängig von der Art der Ausgangsverbindungen und den übrigen Reaktionsparametern für eine Dauer von 5 Minuten bis 6 Stunden bei etwa 50 - 120 °C, bevorzugt bei der Rückflußtemperatur der eingesetzten Säure durchgeführt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel I, in der der Rest R<sub>1</sub> Wasserstoff darstellt, nach Verfahrensvariante f) mit einem alkylierenden Reagens erfolgt in wässrig-alkalischer Lösung, wobei als Co-Lösungsmittel Alkohole wie Methanol oder Ethanol, zyklische Ether z.B.: THF, Dioxan, DMF oder DMSO zugesetzt werden können. Die Reaktion kann bei Temperaturen von etwa 20 bis 120 °C, bevorzugt bei 20 bis 70 °C durchgeführt werden. Die Reaktionsdauer beträgt abhängig von der Art der Ausgangsverbindungen und den übrigen Reaktionsparametern 1 bis 12 Stunden, bevorzugt 1 - 4 Stunden.

Die Aufarbeitung der nach Verfahrensvarianten a) bis f) erhaltenen Verbindungen erfolgt in der üblichen

Weise durch Eindampfen, Ausfällen mit Wasser, Fällen als Salz, Umkristallisieren oder durch präparative Säulenchromatographie. Die letztere Methode ist besonders dann von Bedeutung, wenn sich nach Verfahrensvariante a) der Substituent  $R_2$  unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wie eine Abgangsgruppe verhält, wodurch stellungsisomere Endprodukte entstehen.

- 5 Die bei der Umsetzung nach a) bis f) erhaltenen Verbindungen der Formel I sind Basen und können auf übliche Weise mit anorganischen oder organischen Säuren in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze übergeführt werden. Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise in Wasser, Aceton oder Acetonitril, in Alkoholen wie Methanol, Ethanol, Hexanol, Decanol oder in Mischungen dieser Alkohole mit Ethern, 10 bevorzugt mit Diethylether löst, eine mindestens äquivalente Menge der gewünschten Säure zusetzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salzbildung das ausgefallene Salz abfiltriert oder das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Gegebenenfalls können die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

- Pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise 15 Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure oder mit organischen Säuren wie Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Aminosulfonsäure, Essigsäure, Benzoesäure u.ä.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Pyridazone sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. So erhält man:

- 20 4,5-Dichlor-3 (2H)-pyridazinon und 4,5-Dichlor-2-methyl-3(2H)-pyridazinon durch Kondensation von Mucoclorsäure mit Hydrazin oder Methylhydrazin nach F. Reichenbacher und K. Drury, DE-PS 10 86 238, weiters 4,5-Dichlor-2-hydroxyethyl-3(2H)-pyridazinon und 4,5-Dichlor-2-diethylaminoethyl-3(2H)-pyridazinon als Analogverbindung zu 4,5-Dichlor-2-dimethyl-aminoethyl-3(2H)-pyridazinon in analoger Reaktion nach R. Schoenbeck und E. Kloimstein, Monatsh. Chem. 99, 15 (1968).

- 25 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Piperazinyalkylderivate sind bekannt oder können analog zu bekannten Methoden hergestellt werden. So können 4-Aryl- und 4-Heteroaryl-piperazin-Derivate, die in 1-Stellung einen Cyanalkylrest tragen, durch katalytische Hydrierung zu den gewünschten Aminoalkylpiperazinderivaten reduziert werden. Die anzuwendenden präparativen Methoden sind beispielsweise beschrieben in:

- 30 Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Bd. XI, 1, Seiten 24 - 108 und 272 - 289, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1957), ferner in Jp. Kokai 82 42 679, US-PS 3,398,151, FR-PS 2.261.756 und DE-OS 23 34 009.

Die Pyridazine der Formel IV können nach der in Beispiel 14 angegebenen Methode hergestellt werden.

3,4,6-Dichlorpyridazin wird nach R.H. Mazzoni und P.E. Spoerri, J.Am.Chem.Soc. 76, 2201 (1954) erhalten.

- 35 Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze zeigen in in vitro Modellen eine hervorragende Inhibierung der peripheren Alpha-Rezeptoren (Alpha<sub>1</sub>-Adrenozeptoren). Zusätzlich besitzen zahlreiche der untersuchten Substanzen eine gute Wirkung an zentralen 5HT-1A-Rezeptoren.

- Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften können die neuen Verbindungen allein oder in 40 Mischung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitungen bei Bluthochdruck und Herzerkrankungen in Medikamenten verwendet werden.

- Die Verbindungen der Formel I sind zur Verwendung am Menschen bestimmt und können auf übliche Weise, bei wie beispielsweise oral oder parenteral, verabreicht werden. Vorzugsweise werden sie oral verabreicht, wobei die Tagesdosis etwa 0,015 bis 15 mg/kg Körpergewicht beträgt, vorzugsweise 0,15 bis 45 1,5 mg/kg Körpergewicht. Bei intravenöser Gabe beträgt die Tagesdosis etwa 1,5 bis 1500 mcg/kg Körpergewicht, bevorzugt etwa 15 - 150 mcg/kg Körpergewicht. Der behandelnde Arzt kann jedoch, abhängig vom Allgemeinzustand und dem Alter des Patienten, der entsprechenden Substanz der Formel I, der Art der Krankheit und der Art der Formulierung, auch Dosen darüber oder darunter verschreiben.

- Die Verbindungen der Formel I können allein oder in Verbindung mit anderen pharmazeutisch aktiven 50 Substanzen verabreicht werden, wobei der Gehalt der Verbindungen der Formel I etwa zwischen 0,1 und 99 % liegt. Im allgemeinen liegen die pharmazeutisch aktiven Verbindungen in einer Mischung mit geeigneten inerten Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln, wie z.B. pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmitteln, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzlichen Ölen, Polyalkylenglykol, Vaseline und dergleichen vor.

- 55 Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, beispielsweise als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln und dergleichen, in halbfester Form, beispielsweise als Salben oder in in flüssiger Form, beispielsweise als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung

des osmotischen Druckes und dergleichen.

Insbesondere können pharmazeutische Präparate die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen enthalten. Mit diesen können mit erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zusammen mit den oben angegebenen Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln zu Kombinationspräparaten formuliert werden.

Die nachstehend als Beispiel angeführten Verbindungen liegen überwiegend in Form ihrer Salze und/oder Solvate vor, wobei die Zahlenangaben das jeweilige stoechiometrische Verhältnis bezeichnen. Im UV-Spektrum bedeutet die erste Zahl die Frequenz, die Zahl in der Klammer (zweite Zahl) die Extinktion.

Verwendete Abkürzungen:

10 S: Schulter (im UV-Spektrum)

Fp: Schmelzpunkt

% d. Th: % der Theorie

Cl(ges): Chlor (gesamt)

Äqu.: Äquivalent

15 ber: berechnet

gef: gefunden

Sbl: Sublimation

Umkrist.: Umkristallisation

Umfällig.: Umfällung

20

Beispiel 1:

25 2-Methyl-5-brom-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
und

2-Methyl-4-brom-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

30 3.0 g (0.0112 mol) 2-Methyl-4,5-dibrom-3(2H)-pyridazinon, 2.64 g (0.0112 mol) 1-(2-Aminoethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 1.2 g (0.0112 mol) feingepulvertes Kalium -hydrogencarbonat erwärmt man in 100 ml Dimethylformamid unter gutem Rühren 20 Stunden auf 80 Grad C; saugt sodann heiss vom Anorganischen ab und engt an der Dampfstrahlpumpe ein. Das zurückbleibende braune Öl löst man in 0.5 N HCl, extrahiert 3 mal mit Ether, stellt die Wasserphase alkalisch und verteilt zwischen Wasser und Chloroform. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen der Chloroformphase bleiben 4.74 g  
35 braunes Öl zurück, das an Silicagel (Matrex Silica Si60, 0.020 - 0.045 mm) durch präparative Säulenchromatographie mit Methylenchlorid-Methanol 40:1.5 aufgetrennt wird. Als erste Fraktion erscheinen 0.67 g 2-Methyl-5-brom-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 14.2 % d.Th.; durch Versetzen mit der äquivalenten Menge Fumarsäure in abs. Ethanol erhält man das Fumarat als farblose, kristalline Substanz vom Fp. 185 - 186 Grad C; C 49.5 %, H 5.3 %, Br 15.3 %, N 12.6 %, O 17.3 %; UV in  
40 0.1 N HCl: 208(4.63), 226(S,4.40), 286(S,3.95), 302(4.07).

Durch weiteres Eluieren gewinnt man als 2. Fraktion 2.07 g 2-Methyl-4-brom-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, das man in absolutem Ethanol löst und mit Fumarsäure versetzt. Man erhält farbloses kristallines Fumarat (2.3 Äqu.) vom Fp. 125 - 129 Grad C, 43.8 % d.Th.; C 46.3 %, H 5.0 %, Br 11.9 %, N 9.9 %, O 26.9 %; UV in 0.1 N HCl: 212(4.63), 226(S,4.40), 282(S,3.83), 302-  
45 (S,3.71).

Beispiel 2:

50

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
und

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

55 10.0 g (0.0559 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon, 13.2 g (0.0559 mol) 1-(2-Aminoethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 5.6 g (0.0559 mol) Kaliumhydrogencarbonat werden in 200 ml Acetonitril unter Rühren 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt, heiss vom Anorganischen abgesaugt und kaltgestellt. Es fallen 7.7 g 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon ,

36.5% d.Th., als farbloser, kristalliner Niederschlag aus, der nach Umkristallisation aus Ethanol 6.8 g (32,2 %) reine Base liefert. Durch Behandeln mit etherischer HCl in Ethanol verwandelt man in das Dihydrochlorid, Fp. 210-220 Grad C; C 45.9 %, H 5.7 %, Cl(ges) 23.6 %, Cl- 16.0 %; farblose, kristalline Substanz; UV in 0.1 N HCl: 210(4.55), 230(4.30), 300(4.17). Durch Abkühlen der Acetonitril-Mutterlauge gewinnt man eine weisse kristalline Fällung von 4.5 g 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxy phenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 21.3 % d.Th., welche durch Lösen in Isopropanol und versetzen mit etherischer Salzsäure in das Dihydrochlorid vom Fp. Fp. 218 - 225 Grad C umgewandelt und durch Umkristallisation aus Isopropanol rein erhalten wird, Fp. 223-227 Grad C, farblose Kristalle, 14.3 % d.Th.; C 48.0 %, H 5.7 %, Cl-(ges) 23.5 %, Cl- 15.7 %, N 15.0 %, O 7.8 %;

10 UV in Ethanol: 210(4.5), 230(4.57), 286(4.00), 304(S,3.81).

### Beispiel 3

15

2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
und  
2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-2(2H)-pyridazinon

20

15.0 g (0.055 mol) 1-Aminoethyl-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 15.2 g (0.069 mol) 2-t-Butyl-4,5-Dichlor-3(2H)-pyridazinon werden mit 6.9 g (0.069 mol) feingepulvertem Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml Acetonitril unter Feuchtigkeitsausschluss 96 Stunden unter Rückfluss und gutem Rühren zum Sieden erhitzt; man filtriert vom festen Material ab, engt im Vakuum ein, verteilt zwischen Ether und 1N HCl, extrahiert die saure Phase noch 2 mal mit Ether, stellt sodann mit Natronlauge alkalisch und extrahiert  
25 erneut 3 mal mit Chloroform, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel; der Rückstand wiegt 30.1 g und wird der präparativen Säulenchromatographie an Kieselgel (Matrex Silica Si60, 0.020 - 0.045 mm) mit dem Eluens Methylenchlorid-Methanol 40:1 unterworfen. Man erhält 18.8 g 2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon als 1. Fraktion; 74.6 % d.Th. Davon werden 3.80 g in 50 ml Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure in 3.55 g  
30 leicht wasserlösliches, farblos kristallines Hydrochlorid (2.8 HCl-Äqu.) vom Fp. 124 - 127 Grad C übergeführt; 54.0 % d.Th.; C 42.4 %, H 6.0 %, Cl(ges) 23.0 %, Cl- 16.7 %, F 9.2 %, N 11.9 %, O 7.5 %; UV in Ethanol: 206(4.39), 210(4.4), 216(4.37), 258(4.08), 304(4.12). Als zweite Fraktion eluiert man 8.3 g isomeres 2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(3-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon; 32.9 % d.Th.;  
35 1.50 g dieser Fraktion werden in 50 ml absolutem Ethanol und mit einem Überschuss an etherischer Salzsäure gefällt und geben 1.20 g Dihydrochlorid vom Fp. 187 - 190 Grad C als leicht im Wasser lösliche, farblose kristalline Substanz. 22.6 % d.Th.; C 47.4 %, H 5.5 %, Cl(ges) 20.0 %, Cl- 13.2 %, F 10.3 %, N 13.2 %, O 3.6 %, UV in Ethanol: 212(S,4.39), 232(4.52), 256(4.19), 290(3.97), 304(S,3.86).

40 Beispiel 4:

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
und

45 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

10.0 g (0.040 mol) 1-Aminopropyl-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 7.9 g (0.044 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon werden zusammen mit 4.4 g (0.044 mol) Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml frischdestilliertem Dioxan 10 Stunden auf 80 Grad C erwärmt und sodann 3 Tage bei Raumtemperatur  
50 gerührt. Nach dem Abfiltrieren des anorganischen Materials wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in wässriger Salzsäure gelöst und mit Ether mehrmals extrahiert; die Wasserphase stellt man mit Natronlauge alkalisch, schüttelt 3 mal mit Chloroform aus, trocknet mit Natriumsulfat und erhält nach dem Einengen im Vakuum 15.7 g eines Isomerengemisches. Man trennt durch präparative Säulenchromatographie auf Kieselgel (Matrex Silica Si60 0.020 - 0.045 mm) mit Ether-Methanol 40:5 als mobiler Phase. Als 1. Fraktion  
55 eluiert man 7.43 g 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 47.5 % d.Th. Davon wurden 5.0 g in absolutem Ethanol gelöst und mit ethanolischer Salzsäure versetzt und lieferten 5.6 g Dihydrochlorid vom Fp. 205 - 220 Grad C; C 48.7 %, H 6.5 %, Cl(ges) 22.8, Cl- 15.3 %, N 15.0 %, O 7.0 %, UV in 0.1 N HCl: 210(4.49), 230(4.54), 282(3.93), 302(S,3.85). Bei fortgesetzter



Elution isoliert man als 2. Fraktion 5.95 g 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)-amino)-3(2H)-pyridazinon, 38.1% d.Th. Nach dem Auflösen in absolutem Ethanol und Versetzen mit ethanolischer Salzsäure geben 4.0 g dieses Produkts 3.9 g Dihydrochlorid vom Fp. 226-228 Grad C; 37.1% d.Th.; C 49.0 %, H 6.5 %, Cl(ges) 22.9, Cl-15.3 %, N 14.8 %, O 6.8 %; UV in 0.1 N HCl: 204(4.48), 230-  
 5 (S,4.54), 286(S,395), 302(3.85), 312(S,4.04).

#### Beispiel 5:

10

2-Methyl-4-chlor-5-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 und  
 2-Methyl-5-chlor-4-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

15 5.8 g (0.020 mol) 1-Aminohexyl-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin und 4.45 g (0.025 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-2-methyl-3(2H)-pyridazinon werden mit 2.50 g (0.025 mol) feingepulvertem Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml absolutem Ethanol unter Feuchtigkeitsausschluss 48 Stunden unter Rückfluss unter gutem Rühren zum Seiden erhitzt; man entfernt den anorganischen Niederschlag durch Filtration, engt das Filtrat im Vakuum ein, säuert mit 1N HCl an, extrahiert die saure wässrige Phase 3 mal mit Ether, stellt dann mit  
 20 Natronlauge alkalisch und extrahiert erneut 3 mal mit Chloroform, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und engt das Lösungsmittel im Vakuum ein; der Rückstand von 10.0 g wird der präparativen Säulenchromatographie an Kieselgel (Waters Prep-Pak) mit dem Eluens Methylenchlorid-Methanol-konz. Ammoniak 40:1.5:0.1 unterworfen. Man eluiert zunächst 3.70 g an 2-Methyl-4-chlor-5-((6-(4-(2-piperazinyl-1)-hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon als 1. Fraktion; 42.6 % d.Th. Davon werden 2.00 g in 50 ml Ethanol p.A.  
 25 gelöst und mit etherischer Salzsäure in 2.20 g wasserlösliches, farbloses Dihydrochlorid vom Fp. 160 -175 Grad C umgewandelt; 38.0 % d.Th.; C 50.3 %, H 6.8 %, Cl(ges) 19.4, Cl- 13.1 %, N 13.2 %, O 10.3 %; UV in Ethanol: 212(4.46), 216(4.45,S), 234(4.50), 286(3.96), 304(3.87,S). Als zweite Fraktion eluiert man 4.1 g isomeres 2-Methyl-5-chlor-4-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon; 47.2 % d.Th.. Von dieser Fraktion werden 2.00 g in 50 ml p.A. Ethanol gelöst und mit etherischer Salzsäure in 1.50  
 30 g wasserlösliches, farbloses kristallines Dihydrochlorid vom Fp. 153 - 165 Grad C umgewandelt; 19.7 % d.Th.; C 52.3 %, H 6.8 %, Cl(ges) 20.6, Cl- 13.8 %, N 13.9 %, O 6.4 %; UV in Ethanol: 212(4.47), 216-(4.44), 240(4.29), 302(4.14), 312(3.89,S).

#### 35 Beispiel 6:

2-Methyl-4-chlor-5-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 und

40 2-Methyl-5-chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

10.0 g (0.038 mol) 4-Aminobutyl-2-methoxyphenyl-piperazin und 8.5 g (0.048 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon werden zusammen mit 4.75g (0.048 mol) Kaliumhydrogencarbonat in 70 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und 15 Stunden bei 80 Grad C gehalten; man verdünnt mit 200 ml Wasser und  
 45 zieht mehrmals mit Chloroform aus. Die organische Phase wird mit Wasser 3 mal nachgewaschen, anschliessend mit 1 N HCl extrahiert. Man stellt die wässrige Phase alkalisch, schüttelt mit Chloroform aus, trocknet mit Natriumsulfat und erhält nach dem Einengen im Vakuum 16.9 g eines Produktgemisches. Die weitere Auftrennung erfolgt durch präparative Säulenchromatographie auf Kieselgel (Matrex Silica Si60 0.020 -0.045 mm) mit Ether-Methanol 40:5 als mobiler Phase. Als 1. Fraktion isoliert man 5.50 g (35.7 %  
 50 d.Th.) 2-Methyl-5-chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 30.1 % d.Th.; es wird in absolutem Ethanol gelöst und mit ethanolischer Salzsäure versetzt und liefert das Dihydrochlorid vom Fp. 205 - 207 Grad C; C 50.1 %, H 6.5 %, Cl(ges) 21.5, Cl- 14.5 %, N 14.4 %, O 7.0 %; UV in Ethanol: 206(4.43), 210(4.50), 244(4.15), 296(4.12), 312(4.09). Nach weiterer Elution erscheint als  
 55 2. Fraktion 8.40 g 2-Methyl-4-chlor-5-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)amino)-3(2H)-pyridazinon, 54.6 % d.Th., das nach dem Auflösen in absolutem Ethanol und Versetzen mit ethanolischer Salzsäure farblos kristallines Dihydrochlorid vom Fp. 183 - 192 Grad C ergibt; C 50.10%, H 6.1 %, Cl(ges) 21.8, Cl- 14.9 %, N 14.9 %, O 7.0%; UV in Ethanol: 210(4.41), 218(4.42), 232(4.46), 236(4.45), 286(3.96).

Beispiel 7:

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
und  
2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

9.2 (0.039 mol) 1-Aminoethyl-4-(2,6-dimethylphenyl)-piperazin und 8.8 g (0.049 mol) 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon werden zusammen mit 4.9 g (0.049 mol) feingepulvertem Kaliumhydrogencarbonat in 100 ml Toluol unter Ausschluß von Feuchtigkeit 20 Stunden unter Rückfluss und gutem Rühren zum Sieden erhitzt; man filtriert vom anorganischen Material ab, engt im Vakuum ein, löst den Rückstand in 1 N HCl, extrahiert 3 mal mit Ether, stellt sodann die wässrige Phase alkalisch, extrahiert erneut 3 mal mit Chloroform, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel; der Rückstand von 15.7 g wird der präparativen Säulenchromatographie an Kieselgel (Waters PrepPak) mit dem Eluens Methylenchlorid-Methanol 40:1 unterworfen. Man erhält 5.70 g an 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 32.6 % d.Th., als 1. Fraktion; davon werden 3.80 g in 50 ml absolutem Ethanol gelöst, mit etherischer Salzsäure versetzt und in 3.00 g leicht wasserlösliches, farbloses kristallines Dihydrochlorid vom Fp. 235 - 242 Grad C übergeführt; 32.6 % d.Th.; C 50.7 %, H 6.3 %, Cl(ges) 23.2, Cl- 15.4 %, N 15.6 %, O 4.2 %, UV in Ethanol: 220(4.40), 232(4.49), 290-(3.85), 311(3.81).

Als zweite Säulenfraktion erhält man 7.40 g 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, 42.3 % d.Th.; 4.0 g werden in 50 ml absolutem Ethanol gelöst, mit einem Überschuss an etherischer Salzsäure gefällt und geben 2.40 g leicht wasserlösliches farbloskristallines Hydrochlorid vom Fp. 225 - 232 Grad C; 24.9 % d.Th.; C 55.5 %, H 6.8 % Cl(ges) 17.3, Cl- 6.6 %, N 17.2 %, O 3.2 %; UV in Ethanol: 212(4.35), 216(4.34), 233(4.11), 304(4.09), 312(4.03).

Analog zu den angegebenen Beispielen 1 - 7 werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

5-Chlor-4-((2-(4-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.75 HCl; Solvat: 1.25 H<sub>2</sub>O

Fp.: 251 - 256 Grad C,

Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 76.2 % d.Th.

C : ber.: 41.95, gef.: 41.8

H : ber.: 5.64, gef.: 5.2

Cl : ber.: 27.32, gef.: 26.6

Cl-: ber.: 20.03, geg.: 19.9

N : ber.: 14.39, gef.: 14.2

O : ber.: 9.68, gef.: 9.0

UV: Solvens: Ethanol,

214 (4.39), 302 (3.91), 312 (3.85)

2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-phenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1.6 HCl; Solvat: 0.1 H<sub>2</sub>O

Fp.: 218 - 220 Grad C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 23.5 % d.Th.

C : ber.: 50.05, gef.: 50.0

H : ber.: 5.88, gef.: 6.1

Cl : ber.: 22.59, gef.: 22.5

Cl-: ber.: 13.9, gef.: 14.1

N : ber.: 17.17, gef.: 17.2

O : ber.: 4.31, gef.: 4.2

UV: Solvens: 0.1N HCl,

204 (4.48), 232 (4.24), 300 (4.11)

2-Methyl-5-chlor-4-(methyl-(2-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.5 H<sub>2</sub>O

Fp.: 224 - 231 Grad C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 41.1 % d.Th.

C : ber.: 48.16, gef.: 48.6

H : ber.: 6.17, gef.: 6.1

Cl : ber.: 22.45, gef.: 22.3

- Cl-: ber.: 14.96, gef.: 15.1  
 N : ber.: 14.78, gef.: 14.6  
 O : ber.: 8.44, gef.: 8.4  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,
- 5 210 (4.36), 218 (4.36), 236 (4.37), 280 (S, 3.95), 300 (4.03)  
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.5 Fumarat;  
 Fp.: 140 - 144 Grad C, Umkrist.: Aceton  
 Ausbeute: 25.5 %
- 10 C : ber.: 53.05, gef.: 53.5  
 H : ber.: 5.70, gef.: 6.0  
 Cl : ber.: 6.26, gef.: 6.5  
 N : ber.: 12.37, gef.: 12.6  
 O : ber.: 22.61, gef.: 22.4
- 15 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 206 (4.44), 226 (4.27), 298 (4.08), 310 (S, 4.02)  
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.5 Fumarat;  
 Fp.: 151 - 154 Grad C, Umkrist.: Aceton
- 20 Ausbeute: 27.6 % d.Th.  
 C : ber.: 53.05, gef.: 53.0  
 H : ber.: 5.70, gef.: 5.9  
 Cl : ber.: 6.26, gef.: 5.8  
 N : ber.: 12.37, gef.: 12.2
- 25 O : ber.: 22.61, gef.: 23.1  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 204 (4.51), 226 (S, 4.22), 300 (4.47)  
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl;
- 30 Fp.: 161 - 169 Grad C, chromatographisch gereinigt Ausbeute: 31.5 % d.Th.  
 C : ber.: 47.96, gef.: 47.9  
 H : ber.: 5.80, gef.: 5.9  
 Cl : ber.: 23.59, gef.: 23.5  
 Cl-: ber.: 15.73, gef.: 15.5
- 35 N : ber.: 15.54, gef.: 15.5  
 O : ber.: 7.19, gef.: 7.2  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 214 (4.48), 248 (S, 4.06), 304 (4.18), 312 (S, 4.1)
- 40 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-benzyloxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 1.0 H2O  
 Fp.: 126 - 139 Grad C,  
 Ausbeute: 51.5 % d.Th. (roh), 19. % d.Th. (rein)  
 C : ber.: 53.20, gef.: 53.4  
 H : ber.: 5.39, gef.: 5.7
- 45 Cl : ber.: 19.63, gef.: 19.2  
 Cl-: ber.: 13.09, gef.: 12.8  
 N : ber.: 12.92, gef.: 12.7  
 O : ber.: 8.89, gef.: 9.0  
 UV: Solvens: 1N HCl,
- 50 210 (4.58), 234 (S, 4.18), 300 (4.08), 311 (S, 3.99)  
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HBr; Solvat: 1.5 H2O  
 Fp.: 208 - 213. ,  
 Ausbeute: 17.6 % d.Th.
- 55 C : ber.: 37.06, gef.: 36.9  
 H : ber.: 4.94, gef.: 4.5  
 Cl : ber.: 6.44, gef.: 6.0  
 N : ber.: 12.71, gef.: 12.6

- O : ber.: 10.16, gef.: 10.6  
 Br : ber.: 29.01, gef.: 29.4  
 UV: Solvens: 1N HCl,  
 206 (4.55),230 (S,4.17),235 (S,4.10),300 (4.10),311 (S,4.02)
- 5 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 Fumarat; Solvat: 0.5 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 185 - 187 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 23.5 % d.Th.  
 C : ber.: 54.26, gef.: 53.9
- 10 H : ber.: 6.00, gef.: 6.0  
 Cl : ber.: 7.28, gef.: 7.7  
 N : ber.: 14.38, gef.: 14.3  
 O : ber.: 18.07, gef.: 18.1  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,
- 15 208 (4.43),230 (4.20),300 (4.10),312 (S,4.00)  
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.15 HCl; Solvat: 0.5 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 175 - 197 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 26.8 % d.Th.
- 20 C : ber.: 46.32, gef.: 46.7  
 H : ber.: 5.00, gef.: 5.0  
 Cl : ber.: 16.33, gef.: 16.5  
 Cl: ber.: 8.73, gef.: 8.5  
 N : ber.: 15.00, gef.: 15.1
- 25 O : ber.: 5.14, gef.: 5.1  
 F : ber.: 12.21, gef.: 11.6  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 208 (4.49),219 (S,4.37),238 (4.06),256 (4.16),304 (4.17)  
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
- 30 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.2 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 185 - 188 Grad C, Umfällg.: Ethanol,Diethyl-ether  
 Ausbeute: 25.6 % d.Th. (roh), 22.1 % d.Th. (rein)  
 C : ber.: 41.04, gef.: 41.6  
 H : ber.: 4.29, gef.: 4.3
- 35 Cl : ber.: 26.92, gef.: 26.8  
 Cl: ber.: 13.5, gef.: 13.5  
 N : ber.: 13.29, gef.: 13.3  
 O : ber.: 3.64, gef.: 3.7  
 F : ber.: 10.82, gef.: 10.3
- 40 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-chlorphenyl)piperazinyl)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.15 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 195 Grad C (Sbl), chromatographisch gereinigt  
 Ausbeute: 32.9 d.Th.  
 C : ber.: 44.59, gef.: 44.7
- 45 H : ber.: 5.13, gef.: 5.2  
 Cl : ber.: 30.97, gef.: 30.6  
 Cl: ber.: 15.48, gef.: 15.4  
 N : ber.: 15.29, gef.: 15.5  
 O : ber.: 5.15, gef.: 5.1
- 50 UV: Solvens: Ethanol,  
 210 (4.39),216 (4.40),235 (S,4.04),258 (4.13),304 (4.15)  
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3,5-dichlorphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 HCl;  
 Fp.: 191 - 201 Grad C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether
- 55 Ausbeute: 42.6 % d.Th.  
 C : ber.: 45.05, gef.: 45.3  
 H : ber.: 4.67, gef.: 4.7  
 Cl : ber.: 31.29, gef.: 31.0

- Cl-: ber.: 7.82, gef.: 7.8  
 N : ber.: 15.45, gef.: 15.3  
 O : ber.: 3.53, gef.: 3.2  
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl)-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon  
 5 Salz: 1 HBr ; Solvat:  
 Fp.: 210 - 214 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 34.1 % d.Th.  
 Salz: 1 HBr ; Solvat:  
 C : ber.: 45.70, gef.: 45.9  
 10 H : ber.: 4.96, gef.: 4.8  
 Cl : ber.: 7.94, gef.: 8.1  
 N : ber.: 15.68, gef.: 15.5  
 O : ber.: 3.58, gef.: 3.6  
 F : ber.: 4.25, gef.: 3.9  
 15 Br-: ber.: 17.89, gef.: 18.2  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 208 (4.24),230 (4.28),300 (4.08),312 (S,3.98)  
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(4-fluorophenyl)piperazinyl)-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.2 H2O  
 20 Fp.: 189 - 195 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 15.8 % d.Th.  
 C : ber.: 46.16, gef.: 46.6  
 H : ber.: 5.33, gef.: 5.3  
 Cl : ber.: 24.04, gef.: 24.0  
 25 Cl-: ber.: 16.03, gef.: 16.2  
 N : ber.: 15.83, gef.: 15.8  
 O : ber.: 4.34, gef.: 4.6  
 F : ber.: 4.29, gef.: 4.6  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 30 206 (4.32),240 (4.27),304 (4.12),312 (S,4.08),  
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(4-nitrophenyl)piperazinyl)-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 0.9 HCl;  
 Fp.: 237 - 240 Grad C; Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 17.9 % d.Th.  
 35 C : ber.: 47.97, gef.: 48.2  
 H : ber.: 5.19, gef.: 5.2  
 Cl : ber.: 15.82, gef.: 16.0  
 Cl-: ber.: 7.50, gef.: 7.6  
 N : ber.: 19.74, gef.: 19.8  
 40 O : ber.: 11.28, gef.: 10.8  
 UV: Solvens, Ethanol,  
 204 (4.34), 232 (4.18),304 (4.09),312 (S,4.06),382 (4.20)  
 2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.5 Fumarat;  
 45 Fp.: 162 - 165 Grad C, Umfällg...: MeOH,Aceton  
 Ausbeute: 14. % d.Th.  
 C : ber.: 54.59, gef.: 54.5  
 H : ber.: 6.11, gef.: 6.3  
 Cl : ber.: 5.97, gef.: 6.1  
 50 N : ber.: 11.79, gef.: 11.7  
 O : ber.: 21.55, gef.: 21.3  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 208 (4.65),282 (S,3.94),300 (4.01)  
 2-(2-Dimethylaminoethyl)-5-chlor-4-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 55 Salz: 2.95 HBr; Solvat: 3.0 H2O  
 Fp.: 168 - 178 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 26.1 % d.Th.  
 C : ber.: 34.65, gef.: 34.8

- H : ber.: 5.53, gef.: 5.3  
 N : ber.: 11.55, gef.: 11.5  
 O : ber.: 10.99, gef.: 10.9  
 Br.: ber.: 32.39, gef.: 32.5
- 5 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 206 (4.42),230 (4.12),285 (3.79),302 (4.04),312 (3.86)  
 2-Hydroxyethyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.45 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 171 - 181 Grad C, Umkrist.: Aceton
- 10 Ausbeute: 25.6 % d.Th.  
 C : ber.: 46.68, gef.: 46.4  
 H : ber.: 5.96, gef.: 5.8  
 Cl : ber.: 21.75, gef.: 21.7  
 Cl-: ber.: 14.50, gef.: 14.5
- 15 N : ber.: 14.32, gef.: 14.1  
 O : ber.: 11.29, gef.: 11.0  
 UV: Solvens:0.1N HCl,  
 208 (4.52),232 (S,4.14),304 (4.10)  
 2-(2-Hydroxyethyl)-5-chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
- 20 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.85 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 113 - 120 Grad C; Umkrist.: Aceton  
 Ausbeute: 6.9 % d.Th.  
 C : ber.: 42.73, gef.: 43.3  
 H : ber.: 5.04, gef.: 5.0
- 25 Cl : ber.: 19.91, gef.: 19.4  
 Cl-: ber.: 13.28, gef.: 12.9  
 N : ber.: 13.11, gef.: 13.1  
 O : ber.: 8.39, gef.: 8.5  
 F : ber.: 10.67, gef.: 10.7
- 30 UV: Solvens: Ethanol,  
 206 (4.41),240 (4.09),258 (4.17),304 (4.18),312 (S,4.11)  
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.45 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 200 - 210 Grad C, Umkrist.: Ethanol
- 35 Ausbeute: 19.5 % d.Th.  
 C : ber.: 44.71, gef.: 44.6  
 H : ber.: 5.60, gef.: 5.5  
 Cl : ber.: 24.74, gef.: 24.9  
 Cl-: ber.: 16.49, gef.: 16.7
- 40 N : ber.: 19.55, gef.: 19.6  
 O : ber.: 5.40, gef.: 5.4  
 2-Methyl-5-chlor-4-(methyl-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 Fumarat; Solvat: 1.0 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 159 - 165 Grad C, Umkrist.: Ethanol
- 45 Ausbeute: 40.8 % d.Th.  
 C: ber.: 52.98, gef.: 52.8  
 H : ber.: 7.04, gef.: 6.4  
 Cl : ber.: 6.52, gef.: 6.4  
 N : ber.: 12.87, gef.: 13
- 50 O : ber.: 20.58, gef.: 21.5  
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 Fumarat;  
 Fp.: 193 - 197 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 34.3 % d.Th.
- 55 C : ber.: 54.38, gef.: 54.5  
 H : ber.: 5.95, gef.: 6.1  
 Cl : ber.: 7., gef.: 7.2  
 N : ber.: 13.79, gef.: 13.7

- O : ber.: 18.9, gef.: 18.5  
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl;  
 Fp.: 220 - 223 Grad C,  
 5 Ausbeute: 39. % d.Th.  
 H : ber.: 6.54, gef.: 6.5  
 Cl : ber.: 21.58, gef.: 21.4  
 Cl-: ber.: 14.39, gef.: 14.4  
 N : ber.: 14.21, gef.: 14.4
- 10 O : ber.: 6.49, gef.: 6.9  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 206 (4.45),226 (S,4.16),302 (4.10),312 (S,4.02),  
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 Fumarat;  
 15 Fp.: 184 - 186 Grad C,  
 Ausbeute: 30. % d.Th.  
 C : ber.: 56.15, gef.: 55.6  
 H : ber.: 6.15, gef.: 6.2  
 Cl : ber.: 7.21, gef.: 7.3
- 20 N : ber.: 14.24, gef.: 14.4  
 O : ber.: 16.26, gef.: 16.5  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 206 (4.42),230 (4.14),302 (4.08),312 (S,3.99)  
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-2(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 Fumarat;  
 25 Fp.: 161 - 163 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 28.3 % d.Th.  
 C : ber.: 53.28, gef.: 53.3  
 H : ber.: 5.49, gef.: 5.5
- 30 Cl : ber.: 7.15, gef.: 7.1  
 N : ber.: 14.12, gef.: 13.8  
 O : ber.: 16.13, gef.: 16.6  
 F : ber.: 3.83, gef.: 3.7  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 35 204 (4.4),230 (4.24),302 (4.11),313 (S,4.17)  
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(4-fluorophenyl))piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl ; Solvat: 3.0 H2O  
 Fp.: 216 Grad C (Sbl), Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 22.5 % d.Th.
- 40 C : ber.: 42.66, gef.: 42.2  
 H : ber.: 6.17, gef.: 6.0  
 Cl : ber.: 20.98, gef.: 21.3  
 Cl-: ber.: 13.99, gef.: 14.0  
 N : ber.: 13.82, gef.: 14.2
- 45 O : ber.: 12.63, gef.: 12.8  
 F : ber.: 3.75, gef.: 3.5  
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.15 H2O  
 Fp.: 219 - 226 Grad C, Umkrist.: Ethanol
- 50 Ausbeute: 14.4 % d.Th.  
 C : ber.: 46.57, gef.: 46.5  
 H : ber.: 5.87, gef.: 5.8  
 Cl : ber.: 24.26, gef.: 24.3  
 Cl-: ber.: 16.17, gef.: 16.2
- 55 N : ber.: 19.17, gef.: 19.2  
 O : ber.: 4.20, gef.: 4.2  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 206 (4.24),250 (4.26),304 (4.24)

4-Chlor-5-((2-(4-(3-trifluormethyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.0 HCl; Solvat: 2.0 H<sub>2</sub>O

Fp.: 173 - 176 Grad C; Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 60.3 % d.Th.

5 C : ber.: 39.98, gef.: 40.3

H : ber.: 4.93, gef.: 4.2

Cl : ber.: 20.82, gef.: 21

Cl-: ber.: 13.88, gef.: 14.1

N : ber.: 13.71, gef.: 13.9

10 O : ber.: 9.40, gef.: 9.5

F : ber.: 11.16, gef.: 11.1

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1.85 HCl; Solvat: 0.7 H<sub>2</sub>O

Fp.: 171 - 180 Grad C, Umkrist.: Ethanol

15 Ausbeute: 39. % d.Th.

C : ber.: 47.72, gef.: 48.2

H : ber.: 6.00, gef.: 6.3

Cl : ber.: 23.61, gef.: 23.2

Cl-: ber.: 15.33, gef.: 15

20 N : ber.: 16.37, gef.: 16.1

O : ber.: 6.36, gef.: 6.2

UV: Solvens: 0.1N HCl,

206 (4.41),230 (4.57),288 (3.92)

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

25 Salz: 1.75 Fumarat;

Fp.: 103 - 105 Grad C, Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 37.6 % d.Th.

C : ber.: 52.48, gef.: 52.3

H : ber.: 5.59, gef.: 6.1

30 Cl : ber.: 5.96, gef.: 5.9

N : ber.: 11.77, gef.: 12

O : ber.: 24.20, gef.: 23.7

UV: Solvens: 0.1N HCl,

210 (4.49),228 (4.57),282 (3.99),304 (S,3.81)

35 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1.25 Fumarat;

Fp.: 80 - 83 Grad C, Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 27.3 %

C : ber.: 53.68, gef.: 53.6

40 H : ber.: 5.82, gef.: 6.3

Cl : ber.: 6.60, gef.: 6.6

N : ber.: 13.04, gef.: 13.4

O : ber.: 20.85, gef.: 20.1

UV: Solvens: 0.1N HCl,

45 212 (4.52),228 (4.58),286 (4.03),304 (S,3.80)

2-Methyl-4-chlor-5-((ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.0 HCl ;

Fp.: 178 - 183 Grad C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 31.9 % d.Th. (roh), 22.5 % d.Th.(rein)

50 C : ber.: 50.17, gef.: 50.4

H : ber.: 6.32, gef.: 6.3

Cl : ber.: 22.21, gef.: 22

Cl-: ber.: 14.81, gef.: 14.7

N : ber.: 14.63, gef.: 14.8

55 O : ber.: 6.68, gef.: 6.5

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.2 H<sub>2</sub>O

Fp.: 170 - 174 Grad C, Umfällg.: Ethanol,Diethyl-ether



- Ausbeute: 47. % d.Th.  
 C : ber.: 47.58, gef.: 47.6  
 H : ber.: 5.86, gef.: 6.1  
 Cl : ber.: 23.41, gef.: 22.9  
 5 Cl : ber.: 15.6, gef.: 15.1  
 N : ber.: 15.41, gef.: 15.2  
 O : ber.: 7.75, gef.: 7.6  
 UV: Solvens: Ethanol  
 214 (4.6), 232 (4.56), 250 (S, 4.09), 290 (3.97), 304 (S, 3.89)
- 10 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 Fumarat;  
 Fp.: 197 - 199 Grad C, Umkrist.: Aceton  
 Ausbeute: 35.2 % d.Th.  
 C : ber.: 54.38, gef.: 54.2  
 15 H : ber.: 5.95, gef.: 6  
 Cl : ber.: 6.98, gef.: 6.9  
 N : ber.: 13.79, gef.: 13.6  
 O : ber.: 18.90, gef.: 19.3  
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
- 20 Salz: 2.25 HBr; Solvat: 1.33 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 191 - 195 Grad C,  
 Ausbeute: 22.6 % d.Th.  
 C : ber.: 35.82, gef.: 35.9  
 H : ber.: 4.76, gef.: 4.6  
 25 Cl : ber.: 6.22, gef.: 6.1  
 N : ber.: 12.29, gef.: 11.8  
 O : ber.: 9.36, gef.: 11.6  
 Br : ber.: 31.54, gef.: 30.0  
 UV: Solvens: 1N HCl,  
 30 208 (4.54), 230 (4.53), 282 (3.96), 302 (S, 3.8)  
 2-Methyl-4-chlor-5-((4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.75 HCl; Solvat: 3.25 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 157 - 167 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 78.9 % d.Th.
- 35 C : ber.: 40.28, gef.: 40.8  
 H : ber.: 6.24, gef.: 5.9  
 Cl : ber.: 24.77, gef.: 24.5  
 Cl : ber.: 18.17, gef.: 17.9  
 N : ber.: 13.05, gef.: 12.8  
 40 O : ber.: 15.65, gef.: 16.0  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 214 (4.80), 230 (4.88), 286 (4.30), 305 (S, 4.09)  
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-benzyloxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.8 HCl; Solvat: 1.5 H<sub>2</sub>O
- 45 Fp.: 154 - 159 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 49.1 % d.Th. (roh), 25.2 % d.Th. (rein)  
 C : ber.: 46.22, gef.: 46.2  
 H : ber.: 4.82, gef.: 5.3  
 Cl : ber.: 5.68, gef.: 5.1  
 50 N : ber.: 11.23, gef.: 10.6  
 O : ber.: 8.98, gef.: 8.9  
 Br : 1.8 ber.: 23.06, gef.: 23.9  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 208 (4.67), 230 (4.54), 284 (3.96), 304 (S, 3.82)
- 55 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 Fumarat; Solvat: 2.75 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 149 - 155 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 46.3 % d.Th.

- C : ber.: 48.52, gef.: 48.7  
H : ber.: 5.87, gef.: 5.6  
Cl : ber.: 5.51, gef.: 5.6  
N : ber.: 10.88, gef.: 10.7  
5 O : ber.: 29.21, gef.: 29.4  
UV: Solvens: 0.1N HCl,  
200 (4.29),210 (4.45),230 (4.53),286 (3.89),302 (S,3.59)  
2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon  
Salz: 3.0 HCl; Solvat: 2.25 H<sub>2</sub>O
- 10 Fp.: 120 - 126 Grad C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether  
Ausbeute: 38.4 % d.Th.  
C : ber.: 38.33, gef.: 38.7  
H : ber.: 5.05, gef.: 4.6  
Cl : ber.: 25.15, gef.: 25.4  
15 Cl-: ber.: 18.89, gef.: 19.1  
N : ber.: 12.42, gef.: 12.4  
O : ber.: 8.93, gef.: 9.3  
F : ber.: 10.07, gef.: 9.6  
UV: Solvens: Ethanol,  
20 208 (4.44),232 (4.51),256 (4.20),294 (3.95),304 (S,3.91)  
2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3,5-dichlorphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon  
Salz: 0.75 HCl; Solvat: 0.35 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 208 - 221 Grad C, Umfällg.: Ethanol,Diethyl-ether  
Ausbeute: 50.3 % d.Th.
- 25 C : ber.: 45.34, gef.: 45.2  
H : ber.: 4.800, gef.: 4.7  
Cl : ber.: 29.52, gef.: 30.0  
Cl-: ber.: 5.90, gef.: 6.3  
N : ber.: 15.55, gef.: 15.3  
30 O : ber.: 4.80, gef.: 4.7  
2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-chlorphenyl)piperazinyl)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon  
Salz: 1.25 HCl; Solvat: 0.4 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 211 - 219 Grad C, chromatographisch gereinigt  
Ausbeute: 32.9 % d.Th.
- 35 C : ber.: 46.93, gef.: 47.2  
H : ber.: 5.23, gef.: 5.3  
Cl : ber.: 26.48, gef.: 26.0  
Cl-: ber.: 10.19, gef.: 10.1  
N : ber.: 16.10, gef.: 16.3  
40 O : ber.: 10.19, gef.: 10.1  
2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-2(2H)-pyridazinon  
Salz: 1.0 HBr; Solvat: 0.65 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 240 - 243 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
Ausbeute: 42.4 % d.Th.
- 45 C : ber.: 44.54, gef.: 44.6  
H : ber.: 5.12, gef.: 5.2  
Cl : ber.: 7.73, gef.: 7.5  
N : ber.: 15.28, gef.: 15.0  
O : ber.: 5.76, gef.: 5.6  
50 F : ber.: 4.14, gef.: 3.6  
Br-: ber.: 17.43, gef.: 17.5  
UV: Solvens: 0.1N HCl,  
212 (S,4.30),230 (4.56),288 (3.89),304, (S,3.78)  
2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(4-fluorphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino-3(2H)-pyridazinon  
55 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 2.25 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 155 - 161 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
Ausbeute: 18.7 % d.Th.  
C : ber.: 42.60, gef.: 42.9

- H : ber.: 5.78, gef.: 5.3  
 Cl : ber.: 22.19, gef.: 22.4  
 Cl-: ber.: 14.79, gef.: 14.7  
 N : ber.: 14.61, gef.: 14.8  
 5 O : ber.: 10.85, gef.: 11.0  
 F : ber.: 3.96, gef.: 3.6  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 204 (4.34),208 (4.34),232 (4.54),292 (3.93),304 (S,3.89)  
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(4-nitrophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 10 Salz: 0.7 HCl; Solvat: 0.1 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 242 - 251 Grad C; Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 10.7 % d.Th.  
 C : ber.: 48.60, gef.: 48.8  
 H : ber.: 5.25, gef.: 5.4  
 15 Cl : ber.: 14.34, gef.: 14.3  
 Cl-: ber.: 5.91, gef.: 5.5  
 N : ber.: 20.00, gef.: 19.8  
 O : ber.: 11.90, gef.: 11.7  
 UV: Solvens: Ethanol  
 20 208 (4.28),232 (4.47),296 (3.81),312 (3.83),382 (4.13)  
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.35 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 222 - 229 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 36.6 % d.Th.  
 25 C : ber.: 44.89, gef.: 45.1  
 H : ber.: 5.58, gef.: 5.5  
 Cl : ber.: 24.85, gef.: 24.8  
 Cl-: ber.: 16.56, gef.: 16.7  
 N : ber.: 19.63, gef.: 19.6  
 30 O : ber.: 5.05, gef.: 5.0  
 2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.5 Fumarat; Solvat: 1.2 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 220 - 224 Grad C,  
 Ausbeute: 66.5 % d.Th.  
 35 C : ber.: 52.67, gef.: 52.5  
 H : ber.: 6.29, gef.: 6.3  
 Cl : ber.: 5.76, gef.: 5.9  
 N : ber.: 11.38, gef.: 11.4  
 O : ber.: 23.91, gef.: 23.9  
 40 UV: Solvens, 0.1N HCl,  
 212 (4.68),230 (4.64),282 (4.02),312 (S,3.68)  
 2-(Dimethylaminoethyl)-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 Fumarat; Solvat: 2.5 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 110 - 115 Grad C,  
 45 Ausbeute: 52.2 % d.Th.  
 C : ber.: 48.91, gef.: 49.1  
 H : ber.: 6.23, gef.: 5.9  
 Cl : ber.: 4.88, gef.: 5.0  
 N : ber.: 11.80, gef.: 11.8  
 50 O : ber.: 28.08, gef.: 28.2  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 210 (4.49),232 (4.57),282 (3.95)309 (S,3.81)  
 2-Hydroxyethyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.9 HCl; Solvat: 2.7 H<sub>2</sub>O  
 55 Fp.: 130 - 141 Grad C, Umkrist.: Aceton  
 Ausbeute: 47.3 % d.Th.  
 C : ber.: 40.17, gef.: 40.6  
 H : ber.: 6.09, gef.: 5.8

- Cl : ber.: 24.34, gef.: 24.4  
 Cl-: ber.: 18.10, gef.: 18.3  
 N : ber.: 12.33, gef.: 12.6  
 O : ber.: 16.05, gef.: 16.4
- 5 UV: Solvens: Ethanol,  
 212 (4.58),232 (4.54),286 (4.00),304 (S,3.85)  
 2-Hydroxyethyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.75 HCl; Solvat: 2.0 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 117 - 121 Grad C, Umkrist.: Ethanol
- 10 Ausbeute: 29.1 % d.Th.  
 C : ber.: 39.20, gef.: 39.2  
 H : ber.: 5.15, gef.: 4.5  
 Cl : ber.: 22.84, gef.: 23.2  
 Cl-: ber.: 16.75, gef.: 16.6
- 15 N : ber.: 12.03, gef.: 12.0  
 O : ber.: 10.99, gef.: 11.3  
 F : ber.: 9.79, gef.: 9.8  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 206 (4.41),234 (4.48),256 (4.19),294 (3.99),304 (S,3.95)  
 2-Phenyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 HBr; Solvat: 0.5 Ethanol . 1 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 140 - 147 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 33.5 % d.Th.  
 C : ber.: 51.30, gef.: 51.7
- 25 H : ber.: 5.74, gef.: 5.8  
 Cl : ber.: 6.31, gef.: 6.2  
 N : ber.: 12.46, gef.: 12.2  
 O : ber.: 9.97, gef.: 10.1  
 Br-: ber.: 14.22, gef.: 14.0
- 30 2-Methyl-4-chlor-5-(methyl-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 Fumarat; Solvat: 0.5 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 169 - 173 Grad C; Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 6.1 % d.Th.  
 C : ber.: 54.28, gef.: 54.0
- 35 H : ber.: 6.26, gef.: 6.2  
 Cl : ber.: 6.68, gef.: 6.6  
 N : ber.: 13.19, gef.: 13.5  
 O : ber.: 19.58, gef.: 19.3  
 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 Fumarat; Solvat: 0.5 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 175 - 181 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 69.1 % d.Th.  
 C : ber.: 53.44, gef.: 52.7  
 H : ber.: 6.04, gef.: 6.3
- 45 Cl : ber.: 6.86, gef.: 6.9  
 N : ber.: 13.55, gef.: 13.7  
 O : ber.: 20.12, gef.: 20.4  
 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.4 HCl; Solvat: 2.2 H<sub>2</sub>O
- 50 Fp.: 196 - 203 Grad C;  
 Ausbeute: 48.1 % d.Th.  
 C : ber.: 46.1, gef.: 45.8  
 H : ber.: 6.78, gef.: 6.5  
 Cl : ber.: 22.03, gef.: 22.5
- 55 Cl-: ber.: 15.55, gef.: 15.3  
 N : ber.: 12.80, gef.: 12.9  
 O : ber.: 12.28, gef.: 12.3  
 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1.0 Fumarat; Solvat: 0.5 H<sub>2</sub>O

Fp.: 176 - 184 Grad C;

Ausbeute: 40. % d.Th.

C : ber.: 55.14, gef.: 54.7

5 H : ber.: 6.24, gef.: 6.2

Cl : ber.: 7.08, gef.: 7.3

N : ber.: 13.98, gef.: 14.1

O : ber.: 17.56, gef.: 17.7

UV: Solvens: 0.1N HCl,

10 208 (4.47),232 (4.56),290 (3.88),302 (S,3.84)

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-2(2H)-pyridazinon

Salz: 1.0 Fumarat; Solvat: 1.0 H<sub>2</sub>O

Fp.: 176 - 179 Grad C, Umfällg.: Ethanol,Aceton

Ausbeute: 42.1 % d.Th.

15 C : ber.: 51.41, gef.: 51.2

H : ber.: 5.69, gef.: 5.4

Cl : ber.: 6.90, gef.: 7.1

N : ber.: 13.63, gef.: 13.7

O : ber.: 18.68, gef.: 18.8

20 F : ber.: 3.70, gef.: 3.8

UV: Solvens: 0.1N HCl,

204 (4.39),232 (4.59),290 (3.89),305 (S,3.86)

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(4-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 3.0 HCl; Solvat: 1.5 H<sub>2</sub>O

25 Fp.: 132 - 139 Grad C, Umkrist.: Aceton

Ausbeute: 34.7 % d.Th.

C : ber.: 41.88, gef.: 42.2

H : ber.: 5.47, gef.: 5.6

Cl : ber.: 27.47, gef.: 27.2

30 Cl-: ber.: 20.6, gef.: 20.8

N : ber.: 13.57, gef.: 13.7

O : ber.: 7.75, gef.: 7.9

F : ber.: 3.68, gef.: 3.4

2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

35 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.35 H<sub>2</sub>O

Fp.: 200 - 214 Grad C; Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 42.1 % d.Th.

C : ber.: 46.19, gef.: 45.9

H : ber.: 5.86, gef.: 5.7

40 Cl : ber.: 24.06, gef.: 24.4

Cl-: ber.: 16.04, gef.: 16.3

N : ber.: 19.01, gef.: 19.1

O : ber.: 4.89, gef.: 4.9

2-Methyl-4-chlor-5-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

45 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 1.5 H<sub>2</sub>O

Fp.: 160 - 175 Grad C; Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 38.0. % d.Th.

C : ber.: 49.4, gef.: 50.3

H : ber.: 7.16, gef.: 6.8

50 Cl : ber.: 19.88, gef.: 19.4

Cl-: ber.: 13.25, gef.: 13.1

N : ber.: 13.09, gef.: 13.2

O : ber.: 10.47, gef.: 10.3

UV: Solvens: Ethanol,

55 212 (4.46),216 (S,4.45),234 (4.50),286 (3.96),304 (S,3.87)

Beispiel 8:

## 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

3.0 g (0.00794 mol) 4-Chlor-2-methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon löst man in 10 ml absolutem Ethanol, gibt 1.38 g (0.01 mol) Kaliumcarbonat und 0.3 g Pd/C (10%-ig) zu und hydriert bei Raumtemperatur bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und des anorganischen Materials engt man im Vakuum ein und erhält 2.5 g 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon (91.7 % d.Th.) als farblosen, kristallinen Rückstand, der in Isopropanol heiss gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt wird. Es fallen 2.0 g (66.3 % d.Th.) Hydrochlorid vom Fp. 237-245 Grad C an; C 55.6 %, H 7.0 %, Cl(ges) 9.3, Cl- 9.3 %, N 18.3 %, O 9.8 %.

## Beispiel 9:

15 4-((2-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

1.66 g (0.00312 mol) 6-Chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl-1)ethyl)amino)-pyridazinon werden in 100 ml Ethanol mit 0.0046 Mol NaOH und 100 mg 10%-iger Palladium-Kohle bei 60 Grad C 1 Stunde bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert; man filtriert vom Katalysator ab, engt ein und zieht mit heissem absolutem Alkohol aus, der sodann mit alkoholischer Salzsäure angesäuert wird. Es fallen 1.28 g 2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon (81.5% d.Th.) als farblos-kristallines Hydrochlorid vom Fp. 235-244 Grad C (unter Zersetzung) an; C 40.3 %, H 6.4 %, Cl-24.3 %, N 13.9 %, O 15.0 %.

25 In analoger Weise werden hergestellt:

## 4-((2-(4-(2-Hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1.0 HBr;

Fp.: 253 - 260 Grad C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 73.3 % d.Th.

30 C : ber.: 48.49, gef.: 48.5

H : ber.: 5.60, gef.: 5.8

N : ber.: 17.67, gef.: 17.5

O : ber.: 8.07, gef.: 8.4

Br : ber.: 20.16, gef.: 20.1

35 2-Methyl-4-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H) pyridazinon

Salz: 3.2 HCl; Solvat: 2.6 H<sub>2</sub>O

Fp.: 225 - 230 Grad C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 59.7 % d.Th.

C : ber.: 42.81, gef.: 43.1

40 H : ber.: 6.64, gef.: 5.7

Cl-: ber.: 23.79, gef.: 24.0

N : ber.: 14.68, gef.: 14.9

O : ber.: 12.08, gef.: 12.3

UV: Solvens: Ethanol,

45 206 (4.33), 252 (4.08), 298 (4.16), 310 (S, 3.97)

## 2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.0 HCl;

Fp.: 130 - 139 Grad C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 66. % d.Th.

50 C : ber.: 51.93, gef.: 51.7

H : ber.: 6.54, gef.: 6.6

Cl-: ber.: 17.03, gef.: 17.1

N : ber.: 16.82, gef.: 16.7

O : ber.: 7.69, gef.: 7.9

55 UV: Solvens: 1N HCl,

200 (3.81), 204 (3.88), 220 (4.14), 282 (S, 4.05), 296 (4.12)

## 2-Methyl-4-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1 Fumarat ; Solvat: 0.33 H<sub>2</sub>O

- Fp.: 140 - 144 Grad C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether  
 Ausbeute: 46.3 % d.Th.  
 C : ber.: 58.41, gef.: 58.3  
 H : ber.: 6.86, gef.: 7.0  
 5 N : ber.: 14.19, gef.: 14.1  
 O : ber.: 20.53, gef.: 20.5  
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl;  
 Fp.: 235 Grad C (Sbl), Umkrist.: Ethanol
- 10 Ausbeute: 49.4 % d.Th.  
 C : ber.: 52.58, gef.: 52.2  
 H : ber.: 6.83, gef.: 7.2  
 Cl-: ber.: 16.34, gef.: 16.6  
 N : ber.: 16.14, gef.: 16.0  
 15 O : ber.: 8.11, gef.: 8.0  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 214 (4.57), 224 (S, 4.55), 282 (4.03)  
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.25 Fumarat ; Solvat: 2 H<sub>2</sub>O
- 20 Fp.: 161 - 164 Grad C, Umkrist.: Aceton  
 Ausbeute: 70.1 % d.Th.  
 C : ber.: 53.52, gef.: 53.7  
 H : ber.: 6.74, gef.: 6.5  
 N : ber.: 13.00, gef.: 13.0  
 25 O : ber.: 26.73, gef.: 26.8  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 206 (4.35), 210 (4.34), 290 (4.15)  
 2-Methyl-4-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.0 HCl;
- 30 Fp.: 225 - 228 Grad C, Umfällg...: Ethanol, Diethyl-ether  
 Ausbeute: 32.3 % d.Th.  
 C : ber.: 47.75, gef.: 47.8  
 H : ber.: 6.23, gef.: 6.2  
 Cl-: ber.: 23.49, gef.: 23.1  
 35 N : ber.: 14.47, gef.: 15.5  
 O : ber.: 7.07, gef.: 7.4  
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl;  
 Fp.: 196 - 204 Grad C;
- 40 Ausbeute: 66.4 % d.Th.  
 C : ber.: 53.03, gef.: 52.5  
 H : ber.: 6.79, gef.: 6.9  
 Cl-: ber.: 16.48, gef.: 16.3  
 N : ber.: 16.27, gef.: 16.2  
 45 O : ber.: 7.45, gef.: 8.0  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 208 (4.28), 227 (S, 4.02), 288 (4.05)  
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.25 HBr; Solvat: 3.2 H<sub>2</sub>O
- 50 Fp.: 188 - 196 Grad C,  
 Ausbeute: 32.3 % d.Th.  
 C : ber.: 35.88, gef.: 36.1  
 H : ber.: 5.61, gef.: 5.1  
 N : ber.: 12.31, gef.: 12.3  
 55 O : ber.: 14.62, gef.: 14.6  
 Br-: ber.: 31.59, gef.: 31.9  
 UV: Solvens: 1N HCl,  
 206 (4.46), 225 (S, 4.11), 288 (4.15), 304 (S, 4.01)

2-Methyl-4-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.6 H<sub>2</sub>O

Fp.: 235 - 240 Grad C, Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 47.7 % d.Th.

5 C : ber.: 53.67, gef.: 53.7

H : ber.: 7.16, gef.: 7.3

Cl-: ber.: 16.69, gef.: 16.4

N : ber.: 16.47, gef.: 16.5

O : ber.: 6.02, gef.: 6.01

10 2-Methyl-4-((2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.2 HCl; Solvat: 3.4 H<sub>2</sub>O

Fp.: 124 - 133 Grad C; Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 59.8 % d.Th.

C : ber.: 41.35, gef.: 41.8

15 H : ber.: 5.97, gef.: 5.9

Cl-: ber.: 14.92, gef.: 15.5

N : ber.: 13.40, gef.: 13.4

O : ber.: 13.46, gef.: 14.0

F : ber.: 10.90, gef.: 10.4

20 UV: Solvens: Ethanol,

204 ( 4.4),258 (4.20),300 (4.20),312 (S,4.05)

2-Methyl-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1.2 HCl;

Fp.: 240 - 248 Grad C,

25 Ausbeute: 95.5 % d.Th.

C : ber.: 54.43, gef.: 54.4

H : ber.: 6.23, gef.: 6.4

Cl-: ber.: 11.34, gef.: 11.0

N : ber.: 18.67, gef.: 18.5

30 O : ber.: 4.27, gef.: 4.4

F : ber.: 5.06, gef.: 5.1

2-Methyl-4-((2-(4-(4-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino) 3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.6 HCl; Solvat: 2.6 H<sub>2</sub>O

Fp.: 236 - 240 Grad C, Umkrist.: Ethanol

35 Ausbeute: 81.7 % d.Th.

C : ber.: 43.17, gef.: 43.6

H : ber.: 6.35, gef.: 5.7

Cl-: ber.: 19.49, gef.: 19.9

N : ber.: 14.81, gef.: 15.1

O : ber.: 12.18, gef.: 12.3

F : ber.: 4.02, gef.: 3.4

UV: Solvens: Ethanol,

206 (4.28),234 (4.03),244 (4.03),300 (4.18),312 (S,4.06)

2-t-Butyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

45 Salz: 2.0 HBr; Solvat: 0.1 H<sub>2</sub>O

Fp.: 238 - 242 Grad C, Umkrist.:

Ausbeute: 86.5 % d.Th.

C : ber.: 45.93, gef.: 46.1

H : ber.: 6.09, gef.: 6.2

50 N : ber.: 12.75, gef.: 12.5

O : ber.: 6.12, gef.: 6.4

Br-: 2. ber.: 29.47, gef.: 28.8

UV: Solvens: 0.1N HCl,

206 (4.51),225 (S,4.24),290 (4.20),312 (S,3.76)

55 2-t-Butyl-4-((2-(4-(3-trifluoromethyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.0 HCl;

Fp.: 194 - 198 Grad C; Umkrist.: Ethanol

Ausbeute: 48.8 % d.Th.



- C : ber.: 50.81, gef.: 50.9  
 H : ber.: 6.09, gef.: 6.2  
 Cl-: ber.: 14.28, gef.: 14.1  
 N : ber.: 14.11, gef.: 14.2  
 5 O : ber.: 3.22, gef.: 3.2  
 F : ber.: 11.48, gef.: 11.4  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 206 (3.79),260 (4.13),298 (4.10)  
 2-(2-Dimethylaminoethyl)-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 10 Salz: 3.0 HBr; Solvat: 1.5 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 231 - 237 Grad C, Umfällg.: Ethanol,Diethyl-ether  
 Ausbeute: 41.7 % d.Th. (roh), 34.8 % d.Th. (rein)  
 C : ber.: 37.63, gef.: 37.8  
 H : ber.: 5.71, gef.: 5.6  
 15 N : ber.: 12.54, gef.: 12.4  
 O : ber.: 8.35, gef.: 8.4  
 Br-: ber.: 35.76, gef.: 35.8  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 208 (4.43),229 (S,4.17),285 (S,4.26),296 (4.28),312 (S,4.12)  
 20 2-Hydroxyethyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.15 HCl; Solvat: 3.4 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 181 - 190 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 34.1 % d.Th.  
 C : ber.: 41.53, gef.: 41.6  
 25 H : ber.: 6.78, gef.: 6.5  
 Cl-: ber.: 20.32, gef.: 20.4  
 N : ber.: 12.74, gef.: 12.8  
 O : ber.: 18.63, gef.: 18.7  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 30 210 (4.44),300 (4.15),312 (S,3.95)  
 2-(2-Hydroxyethyl)-4-((2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.4 HCl; Solvat: 1.35 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 121 - 129 Grad C; Umkrist.: Aceton  
 Ausbeute: 84.1 % d.Th.  
 35 C : ber.: 43.61, gef.: 44  
 H : ber.: 5.41, gef.: 5.3  
 Cl-: ber.: 16.26, gef.: 16.3  
 N : ber.: 13.38, gef.: 13.6  
 O : ber.: 10.24, gef.: 10.4  
 40 F : ber.: 10.90, gef.: 10.4  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 206 (4.34),211 (S,4.27),260 (4.21),300 (4.21),312 (S,4.06)  
 2-Methyl-4-((2-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.4 HCl; Solvat: 0.65 H<sub>2</sub>O  
 45 Fp.: 235 - 237 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 89. % d.Th.  
 C : ber.: 46.67, gef.: 46.7  
 H : ber.: 6.29, gef.: 6.2  
 Cl - ber.: 20.66, gef.: 20.6  
 50 N : ber.: 20.41, gef.: 20.1  
 O : ber.: 6.41, gef.: 6.4  
 UV: Solvens: Ethanol,  
 204 (4.10),252 (4.26),300 (4.26)  
 2-((3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 55 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.1 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 245 - 256 Grad C,  
 Ausbeute: 81.9 % d.Th.  
 C : ber.: 51.61, gef.: 51.4

- H : ber.: 6.55, gef.: 6.6  
 Cl-: ber.: 17.10, gef.: 17.1  
 N : ber.: 16.72, gef.: 16.7  
 O : ber.: 8.02, gef.: 8.0
- 5 4-((3-(4-(2-Ethoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.1 HCl;  
 Fp.: 258 - 269 Grad C,  
 Ausbeute: 20.3 % d.Th.  
 C : ber.: 50.99, gef.: 50.29
- 10 H : ber.: 6.89, gef.: 6.7  
 Cl-: ber.: 16.64, gef.: 17.0  
 N : ber.: 15.65, gef.: 15.7  
 O : ber.: 9.83, gef.: 9.9  
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.85 HCl;  
 Fp.: 238 - 246 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 86.2 % d.Th.  
 C : ber.: 47.87, gef.: 47.5  
 H : ber.: 6.67, gef.: 6.8
- 20 Cl-: ber.: 21.20, gef.: 21.1  
 N : ber.: 14.69, gef.: 14.7  
 O : ber.: 9.57, gef.: 9.8  
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 Fumarat;  
 Fp.: 176 - 180 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 21.9 % d.Th.  
 C : ber.: 57.25, gef.: 57.7  
 H : ber.: 6.48, gef.: 6.8  
 N : ber.: 14.51, gef.: 14.2
- 30 O : ber.: 21.55, gef.: 21.0  
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.8 HCl; Solvat: 1.75 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 202 - 205 Grad C,  
 Ausbeute: 97.3 % d.Th.  
 C : ber.: 48.59, gef.: 48.5  
 H : ber.: 7.24, gef.: 7.1  
 Cl-: ber.: 19.12, gef.: 19.4  
 N : ber.: 13.49, gef.: 13.5  
 O : ber.: , gef.:
- 40 'M- Solvens: 0.1N HCl,  
 206 (4.35), 296 (4.15), 312 (S.3.92)  
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.1 HCl;  
 Fp.: 232 - 238 Grad C,  
 Ausbeute: 97.2 % d.Th.  
 C : ber.: 56.08, gef.: 56.1  
 H : ber.: 6.56, gef.: 6.7  
 Cl-: ber.: 10.12, gef.: 10.2  
 N : ber.: 18.17, gef.: 18.1
- 50 O : ber.: 4.15, gef.: 4.2  
 F : ber.: 4.93, gef.: 4.7  
 2-Methyl-4-((3-(4-(4-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.45 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 210 - 212 Grad C; Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 84.4 % d.Th.  
 C : ber.: 50.70, gef.: 50.9  
 H : ber.: 6.36, gef.: 6.4  
 Cl : ber.: 16.63, gef.: 16.9

- Cl: ber.: 16.63, gef.: 16.9  
 N : ber.: 16.42, gef.: 16.9  
 O : ber.: 5.44, gef.: 5.6  
 F : ber.: 4.46, gef.: 4.3
- 5 2-Methyl-4-((3-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.6 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 214 - 219 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 97.1 % d.Th.  
 C : ber.: 49.54, gef.: 50.1
- 10 H : ber.: 6.65, gef.: 7.0  
 Cl : ber.: 17.2, gef.: 16.6  
 Cl: ber.: 17.2, gef.: 16.6  
 N : ber.: 20.39, gef.: 19.9  
 O : ber.: 6.21, gef.: 6.4
- 15 4-((4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.0 HCl; Solvat: 0.38 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 170 - 182 Grad C,  
 Ausbeute: 79.6 % d.Th.  
 C : ber.: 48.21, gef.: 48.2
- 20 H : ber.: 6.54, gef.: 6.4  
 Cl : ber.: 22.39, gef.: 22.3  
 Cl: ber.: 22.39, gef.: 22.3  
 N : ber.: 14.79, gef.: 14.7  
 O : ber.: 8.04, gef.: 8.0
- 25 2-Methyl-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.25 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 193 - 202 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 76.7 % d.Th.  
 C : ber.: 53.51, gef.: 53.2
- 30 H : ber.: 7.07, gef.: 7.3  
 Cl: ber.: 15.80, gef.: 15.8  
 N : ber.: 15.60, gef.: 15.3  
 O : ber.: 8.02, gef.: 7.8
- 35 5-((2-(4-(3-Trifluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.0 HCl; Solvat: 0.3 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 197 - 205 Grad C; Umkrist.: Aceton  
 Ausbeute: 66.9 % d.Th.  
 C : ber.: 42.35, gef.: 42.7
- 40 H : ber.: 4.93, gef.: 4.9  
 Cl : ber.: 22.06, gef.: 21.5  
 Cl: ber.: 22.06, gef.: 21.5  
 N : ber.: 14.53, gef.: 14.8  
 O : ber.: 4.31, gef.: 4.5  
 F : ber.: 11.82, gef.: 11.6
- 45 2-Methyl-5-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.25 HCl; Solvat: 1.15 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 251 - 256 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 76.2 % d.Th.  
 C : ber.: 45.11, gef.: 44.9
- 50 H : ber.: 6.36, gef.: 5.8  
 Cl : ber.: 25.46, gef.: 25.9  
 Cl: ber.: 25.46, gef.: 25.9  
 N : ber.: 15.47, gef.: 15.7  
 O : ber.: 7.60, gef.: 7.7
- 55 UV: Solvens: Ethanol,  
 204 (S,4.59),208 (4.62),230 (4.66),252 (S,4.23),284 (4.23)  
 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 HCl; Solvat: 0.4 H<sub>2</sub>O

- Fp.: 237 - 245 Grad C,  
Ausbeute: 91.7 % d.Th.  
C : ber.: 55.85, gef.: 55.6  
H : ber.: 6.98, gef.: 7
- 5 Cl : ber.: 9.16, gef.: 9.3  
Cl-: ber.: 9.16, gef.: 9.3  
N : ber.: 18.09, gef.: 18.3  
O : ber.: 9.92, gef.: 9.8  
2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
- 10 Salz: 1.5.Fumarat ; Solvat: 0.5 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 176 - 178 Grad C, Umkrist.: Aceton  
Ausbeute: 84.1 % d.Th.  
C : ber.: 55.55, gef.: 55.6  
H : ber.: 6.34, gef.: 6.5
- 15 N : ber.: 12.96, gef.: 12.8  
O : ber.: 25.16, gef.: 25.1  
UV: Solvens: 0.1N HCl,  
198 (4.34),212 (4.53),224 (4.53),280 (4.01)  
2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
- 20 Salz: 1.0 Fumarat;  
Fp.: 183 - 185 Grad C, Umkrist.: Aceton  
Ausbeute: 76.8 % d.Th.  
C : ber.: 58.34, gef.: 58.0  
H : ber.: 6.60, gef.: 6.8
- 25 N : ber.: 14.79, gef.: 14.7  
O : ber.: 20.27, gef.: 20.5  
UV: Solvens: 0.1N HCl,  
210 ( 4.5),288 (4.02),304 (S,3.83)  
2-Methyl-5-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
- 30 Salz: 3.0 HCl; Solvat: 3.0 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 125 - 130 Grad C, Umfällg.: Isopropanol,Diethyl-ether  
Ausbeute: 62.3 % d.Th.  
C : ber.: 44.91, gef.: 44.8  
H : ber.: 7.16, gef.: 6.8
- 35 Cl : ber.: 19.88, gef.: 19.6  
Cl-: ber.: 19.88, gef.: 19.7  
N : ber.: 13.09, gef.: 13.1  
O : ber.: 14.96, gef.: 15.7  
2-Methyl-5-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
- 40 Salz: 1.0 Fumarat; Solvat: 0.6 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 175 - 178 Grad C,  
Ausbeute: 64.8 % d.Th.  
C : ber.: 57.04, gef.: 56.8  
H : ber.: 6.70, gef.: 6.7
- 45 N : ber.: 14.46, gef.: 14.5  
O : ber.: 21.80, gef.: 22.0  
UV: Solvens: 1N HCl,  
208 (4.51),224 (4.51),276 (4.02)  
2-Methyl-5-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
- 50 Salz: 3.15 HBr; Solvat: 1.3 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 190 - 198 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
Ausbeute: 44.2 % d.Th.  
C : ber.: 33.60, gef.: 33.7  
H : ber.: 4.77, gef.: 4.8
- 55 N : ber.: 11.52, gef.: 11.5  
O : ber.: 8.69, gef.: 8.7  
Br-: 3.15 ber.: 41.42, gef.: 41.3  
UV: Solvens: 1N HCl,

- 210 (4.63), 224 (4.53), 280 (4.03)  
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.5 Fumarat;  
 Fp.: 178 - 182 Grad C, Umkrist.: Ethanol
- 5 Ausbeute: 93. % d.Th.  
 C : ber.: 57.48, gef.: 57.8  
 H : ber.: 6.23, gef.: 6.2  
 N : ber.: 13.96, gef.: 13.9  
 O : ber.: 22.33, gef.: 22.4
- 10 2-Methyl-5-((2-(4-(2,6-dimethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 2.1 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 260 Grad C (Sbl); Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 73.7 % d.Th.  
 C : ber.: 50.46, gef.: 51  
 H : ber.: 7.40, gef.: 7.4  
 Cl: ber.: 15.68, gef.: 15.2  
 N : ber.: 15.49, gef.: 15.1  
 O : ber.: 10.97, gef.: 11.3  
 UV: Solvens: Ethanol,
- 20 206 (4.26), 214 (4.35), 224 (4.38), 232 (4.38), 280 (3.88)  
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.5 Fumarat;  
 Fp.: 167 - 169 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 92. % d.Th.  
 C : ber.: 54.65, gef.: 54.5  
 H : ber.: 5.58, gef.: 5.8  
 N : ber.: 13.85, gef.: 13.9  
 O : ber.: 22.16, gef.: 22.4  
 F : ber.: 3.76, gef.: 3.3
- 30 2-Methyl-5-((2-(4-(4-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.0 HCl; Solvat: 0.7 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 162 - 168 Grad C ; Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 73.5. % d.Th.  
 C : ber.: 45.05, gef.: 45.5  
 H : ber.: 5.87, gef.: 5.7  
 Cl: ber.: 23.46, gef.: 22.9  
 N : ber.: 15.45, gef.: 15.6  
 O : ber.: 6.00, gef.: 6.3  
 F : ber.: 4.19, gef.: 4.0
- 40 UV: Solvens: Ethanol,  
 208 (4.40), 218 (4.39), 230 (4.50), 286 (3.94)  
 2-Methyl-5-((2-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.0 HCl; Solvat: 0.5 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 260 Grad C (Sbl); Umkrist.: Ethanol
- 45 Ausbeute: 80.9 % d.Th.  
 C : ber.: 44.40, gef.: 44.4  
 H : ber.: 6.06, gef.: 6.1  
 Cl : ber.: 24.58, gef.: 24.4  
 N : ber.: 19.42, gef.: 19.5
- 50 O : ber.: 5.55, gef.: 5.6  
 2-t-Butyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.5 Fumarat;  
 Fp.: 173 - 177 Grad C,  
 Ausbeute: 79.2 % d.Th.
- 55 C : ber.: 57.95, gef.: 57.6  
 H : ber.: 6.66, gef.: 6.7  
 N : ber.: 12.51, gef.: 12.4  
 O : ber.: 22.87, gef.: 23.3

- UV: Solvens: 0.1N HCl,  
210 (4.48),226 (4.50),276 (4.05)  
2-*t*-Butyl-5-((2-(4-(3-trifluormethyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Salz: 3.0 HCl; Solvat: 0.25 H<sub>2</sub>O
- 5 Fp.: 228 - 230 Grad C; Umkrist.: Aceton  
Ausbeute: 77.2 % d.Th.  
C : ber.: 46.94, gef.: 47.0  
H : ber.: 5.91, gef.: 5.9  
Cl: ber.: 19.79, gef.: 19.7
- 10 N : ber.: 13.03, gef.: 13.2  
O : ber.: 3.72, gef.: 3.8  
F : ber.: 10.61, gef.: 10.4  
UV: Solvens: Ethanol,  
210 (S,4.43),222 (S,4.50),230 (4.53),258 (4.23),278 (S,4.05)
- 15 2-(2-Dimethylaminoethyl)-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Salz: 2.1 HBr; Solvat: 0.1 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 236 - 246 Grad C, Umkrist.: Isopropanol  
Ausbeute: 42.4 % d.Th.  
C : ber.: 44.08, gef.: 44.1
- 20 H : ber.: 6.04, gef.: 6.4  
N : ber.: 14.69, gef.: 14.5  
O : ber.: 5.87, gef.: 5.9  
Br: 2.1 ber.: 29.32, gef.: 29.1  
2-Hydroxyethyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl -1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
- 25 Salz: 3.0 HCl; Solvat: 0.6 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 190 - 200 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
Ausbeute: 70.2 % d.Th.  
C : ber.: 46.23, gef.: 46.4  
H : ber.: 6.37, gef.: 6.2
- 30 Cl : ber.: 21.55, gef.: 21.2  
N : ber.: 14.19, gef.: 14.0  
O : ber.: 11.67, gef.: 11.5  
2-(2-Hydroxyethyl)-5-((2-(4-(3-trifluormethyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Salz: 2.15 HCl; Solvat: 1.05 H<sub>2</sub>O
- 35 Fp.: 190 - 194 Grad C; Umkrist.: Aceton  
Ausbeute: 88.2 % d.Th.  
C : ber.: 44.86, gef.: 44.9  
H : ber.: 5.60, gef.: 5.3  
Cl: ber.: 14.98, gef.: 15.3
- 40 N : ber.: 13.77, gef.: 14.0  
O : ber.: 9.59, gef.: 9.8  
F : ber.: 11.20, gef.: 10.7  
UV: Solvens: Ethanol,  
212 (4.33),218 (4.31),232 (4.35),258 (4.14),294 (3.91)
- 45 2-Phenyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Salz: 1.0 HBr; Solvat: 0.1 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 272 - 276 Grad C,  
Ausbeute: 85.4 % d.Th.  
C : ber.: 56.58, gef.: 56.8
- 50 H : ber.: 5.82, gef.: 5.9  
N : ber.: 14.34, gef.: 14.3  
O : ber.: 6.88, gef.: 7.3  
Br: ber.: 16.37, gef.: 16.4  
2-Methyl-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon
- 55 Salz: 3.0 HCl; Solvat: 1.45 H<sub>2</sub>O  
Fp.: 241 - 248 Grad C, Umfällg.: Ethanol,Aceton  
Ausbeute: 61.7 % d.Th.  
C : ber.: 46.29, gef.: 46.1

- H : ber.: 6.52, gef.: 6.8  
 Cl-: ber.: 21.58, gef.: 21.6  
 N : ber.: 14.21, gef.: 14.3  
 O : ber.: 11.20, gef.: 11.2
- 5 UV: Solvens: Ethanol,  
 212 (4.56), 218 (S, 4.51), 230 (4.51), 284 (4.01)  
 1-Methyl-5-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.25 HCl; Solvat: 3.1 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 218 - 227 Grad C,
- 10 Ausbeute: 65.4 % d.Th.  
 C : ber.: 45.05, gef.: 44.9  
 H : ber.: 7.28, gef.: 7.1  
 Cl-: ber.: 20.58, gef.: 20.6  
 N : ber.: 12.51, gef.: 12.6
- 15 O : ber.: 14.57, gef.: 14.8  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 212 (4.49), 228 (4.46), 280 (3.98)  
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 Fumarat;
- 20 Fp.: 194 - 197 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 94.6 % d.Th.  
 C : ber.: 60.38, gef.: 60.4  
 H : ber.: 6.83, gef.: 7.0  
 N : ber.: 15.31, gef.: 15.1
- 25 O : ber.: 17.49, gef.: 17.2  
 2-Methyl-5-((3-(4-(4-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.0 HCl; Solvat: 0.9 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 176 - 181 Grad C; Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 76.8 % d.Th.
- 30 C : ber.: 45.90, gef.: 46.1  
 H : ber.: 5.97, gef.: 6.3  
 Cl-: ber.: 22.58, gef.: 22.4  
 N : ber.: 14.87, gef.: 15.1  
 O : ber.: 6.03, gef.: 6.6
- 35 F : ber.: 4.03, gef.: 3.5  
 2-Methyl-5-((3-(4-(pyridyl-2)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.0 HCl;  
 Fp.: 232 - 239 Grad C; Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 70.6 % d.Th.
- 40 C : ber.: 46.64, gef.: 46.8  
 H : ber.: 6.22, gef.: 6.3  
 Cl-: ber.: 24.29, gef.: 23.9  
 Cl-: ber.: 24.29, gef.: 23.9  
 N : ber.: 19.20, gef.: 19.4
- 45 O : ber.: 3.65, gef.: 3.6  
 2-Methyl-5-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.0 HCl; Solvat: 1.0 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 168 - 176 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 66.8 % d.Th.
- 50 C : ber.: 48.15, gef.: 47.6  
 H : ber.: 6.87, gef.: 6.8  
 Cl-: ber.: 21.32, gef.: 21.3  
 N : ber.: 14.04, gef.: 14.0  
 O : ber.: 9.62, gef.: 9.4
- 55 2-Methyl-5-((6-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)hexyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 3.0 HCl; Solvat: 0.15 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 174 - 185 Grad C, Umfällg.: Ethanol, Diethyl-ether  
 Ausbeute: 79.2 % d.Th.

C : ber.: 51.65, gef.: 51.7

H : ber.: 7.15, gef.: 7.2

Cl-: ber.: 20.79, gef.: 20.4

N : ber.: 13.69, gef.: 13.6

5 O : ber.: 6.72, gef.: 6.7

→

Beispiel 10:

10

5-Methoxy-2-methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

15 4.2 g (0.011 mol) 5-Chlor-2-methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon werden in Methanol, in dem 0.010 mol Natriummethylat gelöst sind, 50 Stunden unter Rückfluss erhitzt, sodann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, wobei 1.6 g 5-Methoxy-2-methyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon (38.9% d.Th.) ausfallen. Man saugt ab, trocknet, löst in Aceton und überführt durch Zugabe von Fumarsäure bei Rückflusstemperatur in 1.50 g (24.5% d.Th.) Fumaratsalz, Fp. 144-148 Grad C; C 54.0 %, H 6.1 %, N 12.5 %, O 27.4 %; UV  
20 in 0.1 N HCl: 208(4.42), 226(S,4.22), 300.4.47).

Beispiel 11:

25

5-Chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

4.25 g (0.0093 mol) 2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon rührt man mit 50 ml konzentrierter wässriger Salzsäure bei Raumtemperatur 72 Stunden lang,  
30 stellt basisch und extrahiert 3 mal mit Chloroform, engt die organische Phase ein, trocknet mit Natriumsulfat und reibt den Rückstand mit Aceton an. Die kristalline Fällung von 5-Chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon wiegt 2.40 g (47.7% d.Th.). Man überführt durch Auflösen in 100 ml heissem absoluten Alkohol und Zugabe von etherischer Salzsäure in 2.20 g (46.7% d.Th.) Dihydrochlorid vom Fp. 220 - 223 Grad C; C 40.6 %, H 4.2 %, Cl(ges) 21.1 %, Cl- 14.2 %, F 11.5 %, N  
35 13.9 %, O 8.7 %; UV in 0.1 N HCl: 208(4.42), 226(S,4.22), 300(4.47).

Die folgende Substanz wird in analoger Weise hergestellt:

4-Chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 1.5 Fumarat; Solvat: 2.0 H<sub>2</sub>O

Fp.: 211 - 213 Grad C, Umkrist.: Ethanol

40 Ausbeute: 58.5 % d.Th.

C : ber.: 48.13, gef.: 48.3

H : ber.: 5.62, gef.: 5.4

Cl: ber.: 6.18, gef.: 5.6

N : ber.: 12.20, gef.: 12.4

45 O : ber.: 27.87, gef.: 28.3

UV: Solvens: 0.1N HCl,

210 (4.38), 228 (4.42), 280 (3.81), 304 (3.72)

50 Beispiel 12:

2-Methyl-6-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

55 6.0 g (0.0159 mol) feinverriebenes 6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon werden in 100 ml 2n NaOH suspendiert und bei 60 Grad C mit 1.51 ml Dimethylsulfat (0.0159 mol) 2 Stunden gerührt und dann abgekühlt: man extrahiert mehrmals mit Chloroform, trocknet die organische Phase und engt ein. Aus dem öligen Rückstand kristallisieren über Nacht 3.50 g (56.2% d.Th.)



unreines 2-Methyl-6-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino-3(2H)-pyridazinon, das durch präparative Chromatographie an Kieselgel (Waters PrepPak) gereinigt wird. Die Reinfraction wird in Isopropanol gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt und gibt 0.85 g (11.2% d.Th.) weisses, kristallines Dihydrochlorid, Fp. 218-229 Grad C; C 40.6 %, H 4.2 %, Cl(ges) 21.1 %, Cl- 14.2 %, F 11.5 %, N 13.9 %, O 8.7 %.

Beispiel 13:

6-Chlor-2-ethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

1.80 g (0.00474 mol) feinverriebenes 6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon suspendiert man in 80 ml 2n NaOH, fügt 1.8 ml (0.014 mol) Ethyljodid zu und rührt bei Raumtemperatur 90 Minuten: danach fügt man erneut 1.8 ml Ethyljodid zu und rührt weitere 2 Stunden. Man dampft das Lösungsmittel ab, nimmt in Wasser auf und extrahiert mit Chloroform. Aus der getrockneten organischen Phase bleibt beim Einengen ein braunes Öl zurück, das beim Lösen in Ethanol und Versetzen mit ethanolischer Salzsäure 0.70 g (30.6% d.Th.) reines Dihydrochlorid von 6-Chlor-2-ethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, Fp. 202-207 Grad C; als weisse kristalline Substanz ergibt; C 49.4 %, H 6.4 %, Cl(ges) 21.8 %, Cl- 14.6 %, N 14.3 %, O 7.7 %.

Beispiel 14:

6-Chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

4.00 g (0.00985 mol) 6-Chlor-3-methoxy-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-pyridazin werden in 40 ml Eisessig gelöst und mit 40 ml 63%-iger HBr versetzt. Man kocht 2 Stunden unter Rückfluss, versetzt mit 200 ml Wasser, neutralisiert mit 30%-iger KOH auf pH 6 und saugt die ausgefallene Substanz ab und wäscht gut mit Wasser. Man erhält 3.85 g (99.7% d.Th.) 6-Chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon, reinigt durch Umkristallisieren aus Ethanol unter Zugabe von Kohle, fügt sogleich zur Lösung ethanolische Salzsäure zu und erhält 3.26 g (68.7% d.Th.) reines Dihydrochlorid, Fp. 247-252 Grad C; C 47.2 %, H 6.0 %, Cl(ges) 21.9 %, Cl- 14.6 %, N 14.4 %, O 10.0 %

Die zur Durchführung des angeführten Beispiels erforderlichen Ausgangsverbindungen werden wie nachstehend angeführt hergestellt:

6-Chlor-3-methoxy-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)pyridazin

3.28 g (0.008 mol) 3,6-Dichlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)butyl)amino)pyridazin und 0.32 g (0.008 mol) Natriummetholat werden in 150 ml Methanol 144 Std. bei 50 Grad gerührt. Anschliessend engt man im Vakuum ein, löst den Rückstand in Chloroform und schüttelt mit Wasser aus. Man dampft das Lösungsmittel ab, löst in Ether, filtriert klar und füllt mit etherischer HCl das Hydrochlorid von 6-Chlor-3-methoxy-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)pyridazin, 3.14 Äqu. HCl vom Fp.: 139-150 Grad C, Ausbeute: 91.1 % d.Th.

3,6-Dichlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)pyridazin

9.25 g (0.050 mol) 3,4,6-Trichlorpyridazin werden mit 6.90 g (0.050 mol) wasserfreiem gepulvertem Kaliumcarbonat und 13.15 g (0.050 mol) 1-(4-Aminobutyl)-4-(2-methoxyphenyl)piperazin in 1350 ml trockenem Acetonitril 96 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird abgesaugt und das Filtrat in Vakuum eingeeengt. Den Rückstand nimmt man in Ethanol auf und füllt mit etherischer HCl das Trihydrochlorid von 3,6-Dichlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)pyridazin vom Fp.: 155-170 Grad C; Ausbeute: 54.2 % d.Th.

Die nachfolgenden Verbindungen werden in analoger Weise hergestellt:  
6-Chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

- Salz: 2.1 HCl; Solvat: 1.16 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 241 - 247 Grad C;  
 Ausbeute: 86.8 % d.Th.  
 C : ber.: 44.26, gef.: 44.6  
 5 H : ber.: 5.77, gef.: 5.3  
 Cl : ber.: 23.82, gef.: 23.7  
 Cl-: ber.: 16.14, gef.: 16.1  
 N : ber.: 15.18, gef.: 15.1  
 O : ber.: 10.96, gef.: 10.9
- 10 2-Methyl-6-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl ; Solvat: 0.05 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 232 - 237 Grad C  
 Ausbeute: 63.0 % d.Th.  
 C : ber.: 47.79, gef.: 47.8  
 15 H : ber.: 5.82, gef.: 5.8  
 Cl : ber.: 23.67, gef.: 23.5  
 Cl-: ber.: 15.83, gef.: 15.8  
 N : ber.: 15.48, gef.: 15.4  
 O : ber.: 7.24, gef.: 7.2
- 20 6-Chlor-4-((2-(4-(2-iso-propoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 1.0 HBr; Solvat: 0.3 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 280 - 295 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 Ausbeute: 12.7 % d.Th.  
 C : ber.: 47.72, gef.: 48.1  
 25 H : ber.: 5.82, gef.: 6.0  
 Cl : ber.: 7.41, gef.: 6.6  
 N : ber.: 14.64, gef.: 14.6  
 O : ber.: 7.70, gef.: 8.0  
 Br-: ber.: 16.71, gef.: 16.7
- 30 UV: Solvens: 1N HCl,  
 210 (4.48), 234 (S, 4.08), 246 (S, 3.94), 288 (4.13), 309 (S, 3.82)  
 6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.35 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 267 - 275 Grad C;  
 35 Ausbeute: 88.1 % d.Th.  
 C : ber.: 47.3, gef.: 47.2  
 H : ber.: 5.89, gef.: 5.8  
 Cl : ber.: 23.27, gef.: 23.1  
 Cl-: ber.: 15.51, gef.: 15.5  
 40 N : ber.: 15.32, gef.: 15.3  
 O : ber.: 8.23, gef.: 8.2  
 6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Salz: 2.0 HBr; Solvat: 3.5 H<sub>2</sub>O  
 Fp.: 191 - 195 Grad C, Umkrist.: Ethanol  
 45 Ausbeute: 81.3 % d.Th.  
 C : ber.: 37.08, gef.: 37.3  
 H : ber.: 5.72, gef.: 5.2  
 Cl : ber.: 5.75, gef.: 5.5  
 N : ber.: 11.35, gef.: 11.4  
 50 O : ber.: 14.27, gef.: 14.7  
 Br-: ber.: 25.91, gef.: 25.9  
 UV: Solvens: 0.1N HCl,  
 206 (4.6), 226 (S, 4.19), 288 (4.28), 09 (S, 4.03)  
 2-Methyl-6-chlor-(3-(4-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 55 Salz: 2.0 HCl;  
 Fp.: 211 - 215 Grad C; Ausbeute: 7.9 % d.Th.  
 C : ber.: 50.17, gef.: 50.3  
 H : ber.: 6.32, gef.: 6.4

Cl : ber.: 22.21, gef.: 21.9

Cl-: ber.: 14.81, gef.: 14.6

N : ber.: 14.63, gef.: 14.5

O : ber.: 6.68, gef.: 7.1

5 6-Chlor-2-methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.0 HCl

Fp.: 218 - 229 Grad C

Ausbeute: 14.5 % d.Th.

C : ber.: 47.62, gef.: 47.1

10 H : ber.: 6.23, gef.: 6.0

Cl : ber.: 22.19, gef.: 22.7

Cl-: ber.: 14.80, gef.: 15.0

N : ber.: 14.61, gef.: 14.7

O : ber.: 9.35, gef.: 9.5

15 6-Chlor-2-ethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.0 HCl; Solvat: 0.35 H<sub>2</sub>O

Fp.: 202 - 207 Grad C

Ausbeute: 30.6 % d.Th.

C : ber.: 49.51, gef.: 49.4

20 H : ber.: 6.38, gef.: 6.4

Cl : ber.: 21.92, gef.: 21.8

Cl-: ber.: 14.62, gef.: 14.6

N : ber.: 14.44, gef.: 14.3

O : ber.: 7.75, gef.: 7.7

25 6-Chlor-2-hydroxyethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon

Salz: 2.0 HCl; Solvat: 1.0 H<sub>2</sub>O

Fp.: 168 - 175 Grad C

Ausbeute: 25.8 % d.Th.

C : ber.: 46.84, gef.: 47.5

30 H : ber.: 6.29, gef.: 5.8

Cl : ber.: 20.74, gef.: 20.5

Cl-: ber.: 13.83, gef.: 13.9

N : ber.: 13.66, gef.: 13.5

35

Beispiel A:

40 Bestimmung der Affinität von Verbindungen der Formel I zu Alpha<sub>1</sub>-Adrenozeptoren.

Die Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu Alpha<sub>1</sub>-Adrenozeptoren wurde nach der von R.S. Williams, D.F. Dukes und R.F. Lefkowitz im J. Cardiovasc. Pharmacol 3, 522 - 531 (1981) beschriebenen Methode bestimmt. Nach dieser Methode mißt man die kompetitive Verdrängung von tritiiertem Prazosin (2-(4-(2-Furoyl)-1-piperazinyl)-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin) an Rattenherzmembranen durch die Testsubstanzen und ermittelt als IC<sub>50</sub> (50 % inhibition concentration) diejenige Konzentration, welche eine 50 %ige Hemmung der spezifischen Bindung des tritiierten Prazosins an die Alpha<sub>1</sub>-Adrenozeptoren in Rattenherzmembranen bewirkt.

45 Aus den IC<sub>50</sub>-Werten wurden die konzentrationsunabhängigen Inhibitorkonstanten K<sub>i</sub>-Alpha<sub>1</sub> entsprechend den Angaben von Y. Cheng und H.W. Prusoff in Biochem. Pharmacol. 22, 3099 - 3108 (1973) ermittelt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

55 Inhibitionskonstanten am Alpha-1-Adrenoceptor:

2-Methyl-5-brom-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
K<sub>i</sub> = 1.33

- 2-Methyl-4-brom-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 5.88
- 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 1.51
- 5 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 7.57
- 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 32.2
- 10 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 3.48
- 2-Methyl-4-chlor-5-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 6.05
- 2-Methyl-5-chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 2.15
- 15 5-Chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 2.95
- 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 86.7
- 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
20 Ki = 6.01
- 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 22.4
- 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-benzyloxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 2.54
- 25 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 2.55
- 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 1.21
- 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
30 Ki = 47.3
- 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 2.51
- 2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 42.2
- 35 2-(2-Dimethylaminoethyl)-5-chlor-4-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 15.8
- 2-Hydroxyethyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 2.42
- 2-Methyl-5-chlor-4-(methyl-N-(3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
40 Ki = 12.9
- 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 5.34
- 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 4.99
- 45 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 4.45
- 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 4.89
- 4-Chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
50 Ki = 5.43
- 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 4.05
- 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 31.4
- 55 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 6.98
- 2-Methyl-4-chlor-5-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
Ki = 37.1

- 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 7.59
- 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 15.4
- 5 2-Methyl-4-chlor-5-((4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 20.8
- 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-benzyloxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 2.0
- 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 10 Ki = 6.27
- 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 94.2
- 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 28.2
- 15 2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 12.8
- 2-(Dimethylaminoethyl)-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 17.3
- 2-Hydroxyethyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 20 Ki = 10.8
- 2-Phenyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 4.48
- 2-Methyl-4-chlor-5-(methyl-N-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 3.55
- 25 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 4.33
- 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 3.78
- 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 30 Ki = 31.4
- 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 32.8
- 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 Ki = 190.0
- 35 4-((2-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 42.2
- 4-((2-(4-(2-Hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 84.0.
- 2-Methyl-4-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 40 Ki = 90.3
- 2-Methyl-4-((2-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 Ki = 15.7
- 2-Methyl-4-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 68.0
- 45 2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 73.6
- 2-Methyl-4-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 Ki = 13.6
- 2-Methyl-4-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 50 Ki = 65.5
- 2-Methyl-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 21.4
- 2-t-Butyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 Ki = 60.8
- 55 2-Hydroxyethyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 17.7
- 4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 26.1

- 4-((3-(4-(2-Ethoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 13.0  
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 24.7
- 5 2-Methyl-4-((3-(4-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 20.9  
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 13.6  
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 30.2
- 10 4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 4.64  
 2-Methyl-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 11.8
- 15 2-Methyl-5-((2-(4-phenylpiperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 157.0  
 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 82.6  
 2-Methyl-5-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 20.6
- 20 2-Methyl-5-((2-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 Ki = 103.0  
 2-Methyl-5-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 Ki = 65.8
- 25 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 48.4  
 2-Methyl-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 89.4  
 2-t-Butyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 Ki = 6.03
- 30 2-Hydroxyethyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 128.0  
 2-Phenyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 61.6
- 35 2-Methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 40.5  
 2-Methyl-5-((3-(4-(2-ethoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 23.3  
 2-Methyl-4-((3-(4-(2-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 49.3
- 40 2-Methyl-5-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 5.38  
 2-Methyl-5-methoxy-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 7.83
- 45 4-Chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 5.43  
 6-Chlor-2-methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 11.0  
 6-Chlor-2-ethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 18.0
- 50 6-Chlor-4-((4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)butyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 3.34  
 6-Chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 12.8
- 55 2-Methyl-6-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 5.63  
 6-Chlor-4-((2-(4-(2-iso-propoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 10.0

- 6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 $K_i = 11.0$   
 6-Chlor-4-((3-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 $K_i = 7.49$   
 5 2-Methyl-6-chlor-3-((3-(4-(2-ethoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 $K_i = 6.5$   
 6-Chlor-2-hydroxyethyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 $K_i = 9.6$   
 Vergleichssubstanz:  
 10 6-(3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-1,3-di-methyluracil (URAPIDIL)  
 $K_i = 110.0$

#### Beispiel B:

15

Bestimmung der Affinität von Verbindungen der Formel I zu 5-HT-1A Rezeptoren.

- Die Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu 5-HT-1A Rezeptoren wurde nach der von H.  
 20 Gozlan, S. Elimestikawy, L. Pichat, J. Glowinski und M. Hamon in Nature 305, 140 - 142 (1983)  
 beschriebenen Methode bestimmt. Nach dieser methode mißt man die kompetitive Verdrängung von  
 tritiiertem 8-OH-DPAT (8-Hydroxy-(di-n-propylamino)tetralin) an Rattenhirnmembranen durch die Testsub-  
 stanzen und ermittelt als  $IC_{50}$  (50 % inhibition concentration) diejenige Konzentration, welche eine 50 %ige  
 Hemmung der spezifischen Bindung des tritiierten 8-OH-DPAT an 5-HT-1A Rezeptoren in Rattenhirnmem-  
 25 branen bewirkt.

Aus den  $IC_{50}$ -Werten wurden die konzentrationsunabhängigen Inhibitorkonstanten  $K_i$ -Alpha<sub>1</sub> und  $K_i$ -  
 5HT-1A entsprechend den Angaben von Y. Cheng und H.W. Prusoff in Biochem.Pharmacol. 22, 3099 - 3108  
 (1973) ermittelt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

30

Tabelle II

#### 35 Inhibitionskonstanten am 5-HT1A-Rezeptor:

- 2-Methyl-5-brom-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 $K_i = 16.2$   
 2-Methyl-4-brom-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 40  $K_i = 33.6$   
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 $K_i = 16.6$   
 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 $K_i = 63.2$   
 45 2-Methyl-4-chlor-5-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 $K_i = 50.7$   
 2-Methyl-5-chlor-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 $K_i = 1.40$   
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 50  $K_i = 85.1$   
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxy-4-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 $K_i = 126.0$   
 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 $K_i = 8.31$   
 55 2-Methyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-fluorophenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 $K_i = 80.8$   
 2-t-Butyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon  
 $K_i = 9.45$

2-Hydroxyethyl-5-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 25.6

4-Chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 27.0

5 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 106.0

2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-phenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 36.8

10 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 28.5

2-t-Butyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 39.4

2-(Dimethylaminoethyl)-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 118

15 2-Hydroxyethyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 86.3

2-Phenyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 75.8

20 2-Methyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 43.6

2-Methyl-4-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 40.7

2-Methyl-4-((2-(4-(2-methoxy-5-methylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 186.0

25 2-Methyl-4-((2-(4-(2-hydroxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 36.5

2-Methyl-4-((2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 4.56

30 2-Hydroxyethyl-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 18.2

2-Methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 15.9

2-Methyl-5-(ethyl-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 24.2

35 2-t-Butyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 65.8

2-Hydroxyethyl-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 55.8

40 2-Methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 55.3

2-Methyl-5-methoxy-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 90.8

4-Chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 27.0

45 6-Chlor-2-methyl-4-((3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 46.6

2-Methyl-6-chlor-4-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl-1)ethyl)amino)-3(2H)-pyridazinon  
 Ki = 28.4

50 Vergleichssubstanz:

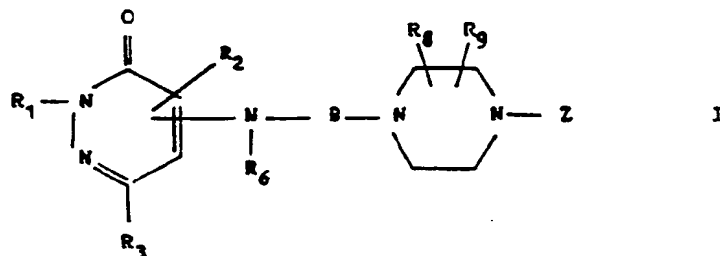
6-(3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl-1)propyl)amino)-1,3-dimethyluracil (URAPIDIL)  
 Ki = 93.1

55

## Ansprüche



## 1. Piperazinylalkyl-3(2H)-pyridazinone der Formel



in der die Reste R<sub>1</sub> Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Piperidin, Morpholin oder durch eine Gruppe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, in der R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl darstellen, substituiertes (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> Wasserstoff bedeutet, R<sub>6</sub> Wasserstoff, (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl, B unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-Alkyl oder durch die Gruppe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> substituiertes (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>)-Alkylen, welches gegebenenfalls zu einem alicyclischen 4 bis 7-Ring geschlossen sein kann, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl und Z unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Halogen, Nitro, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)-Cycloalkoxy, (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-Alkylthio, Trifluormethylthio oder durch die Gruppe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> substituiertes Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Thiazolyl darstellen, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

## 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin die Reste

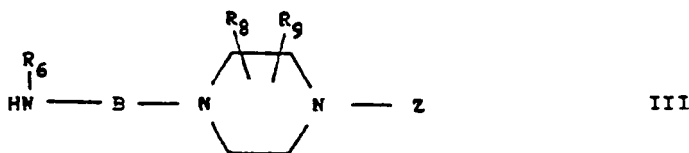
R<sub>1</sub> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Benzyl, 2-Hydroxyethyl oder 2-Dimethylaminoethyl, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> Wasserstoff, Chlor, Brom oder Methoxy, wobei mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> Wasserstoff bedeutet, R<sub>6</sub> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, B geradkettiges (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkylen, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> Wasserstoff und Z unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Methyl, (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Nitro substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl-2 darstellen, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

## 3. 2-Methyl-4-chlor-5-((2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazinyll-1)ethyl)amino)-3(2H)pyridazinon.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 definierten Formel I und von deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man a) eine Verbindung der Formel



in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> wie oben definiert sind und M eine Abgangsgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



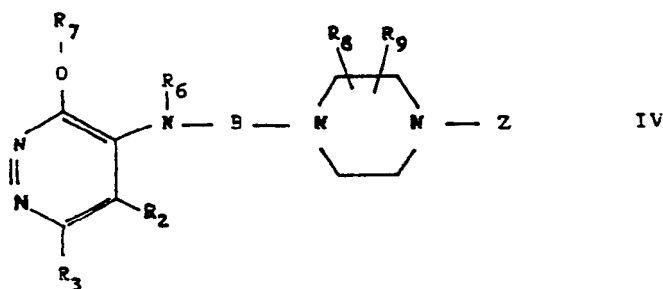
in der  $R_6$ , B,  $R_8$ ,  $R_9$  und Z wie oben definiert sind, umgesetzt, oder

b) in einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste  $R_2$  oder  $R_3$  Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, das Halogen von  $R_2$  oder  $R_3$  mittels hydrierender Enthlogenierung durch Wasserstoff ersetzt, oder

c) eine Verbindung der Formel I, in der einer der Reste  $R_2$  oder  $R_3$  Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, mit einem Alkalimetallalkoholat umgesetzt, wobei das Halogen von  $R_2$  oder  $R_3$  in einen Rest mit der Bedeutung ( $C_1 - C_6$ )-Alkoxy umgewandelt wird, oder

d) in einer Verbindung der Formel I, in der  $R_1$  die Bedeutung von i-Propyl, sec. Butyl, t-Butyl oder Benzyl hat und die übrigen Reste wie oben definiert sind,  $R_1$  durch Säuren abspaltet oder

e) ein Pyridazin der Formel



in der  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ , B,  $R_8$ ,  $R_9$  und Z wie oben definiert sind und  $R_7$  die Bedeutung von ( $C_1 - C_6$ )-Alkyl hat, unter Etherspaltung mit Säure in das entsprechende 3(2H)-Pyridazinon überführt oder

f) eine Verbindung der Formel I, in der  $R_1$  Wasserstoff und einer der Reste  $R_2$  oder  $R_3$  Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, durch Reaktion mit einem alkylierenden Reagens in Position 2 des Pyridazin-Ringes alkyliert und

g) gewünschtenfalls eine nach a) bis e) erhaltene Verbindung der Formel I in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt.

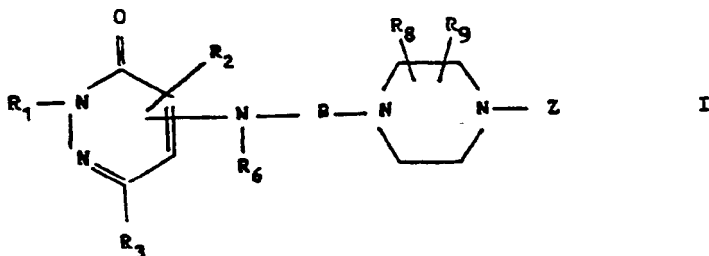
5. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon nach Anspruch 1 in Kombination mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln.

6. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon nach Anspruch 1 in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Wirkstoffen sowie üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln.

7. Verbindungen der Formel I oder Salze davon nach Anspruch 1 zur Verwendung als Wirkstoffe für Arzneimittel zur Behandlung von Hypertonie, Herzinsuffizienz und/oder peripheren Kreislaufstörungen.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES,GR

#### 1. Verfahren zur Herstellung neuer Piperazinylalkyl-3(2H)-pyridazinone der Formel



in der die Reste  $R_1$  Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Piperidin, Morpholin oder durch eine Gruppe  $NR_4R_5$ , in der  $R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl darstellen, substituiertes  $(C_1 - C_6)$ -Alkyl,

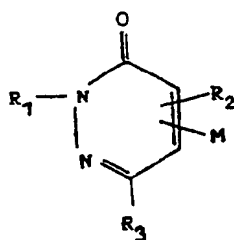
$R_2$  und  $R_3$  Wasserstoff, Halogen,  $(C_1 - C_6)$ -Alkoxy oder  $(C_1 - C_6)$ -Alkyl, wobei mindestens einer der Reste  $R_2$  oder  $R_3$  Wasserstoff bedeutet,

$R_6$  Wasserstoff,  $(C_1 - C_4)$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl,

B unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy,  $(C_1 - C_4)$ -Alkyl oder durch die Gruppe  $NR_4R_5$  substituiertes  $(C_1 - C_7)$ -Alkyl, welches gegebenenfalls zu einem alicyclischen 4 bis 7-Ring geschlossen sein kann,  $R_8$  und  $R_9$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder  $(C_1 - C_6)$ -Alkyl und

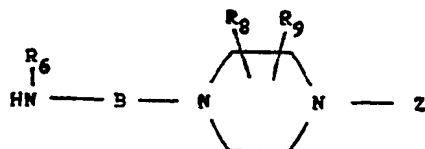
Z unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch  $(C_1 - C_6)$ -Alkyl,  $(C_1 - C_6)$ -Alkoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Halogen, Nitro,  $(C_3 - C_7)$ -Cycloalkoxy,  $(C_1 - C_4)$ -Alkylthio, Trifluormethylthio oder durch die Gruppe  $NR_4R_5$  substituiertes Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Thiazolyl darstellen, und von ihren pharmazeutisch verwendbaren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel



II

in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  wie oben definiert sind und M eine Abgangsgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



III

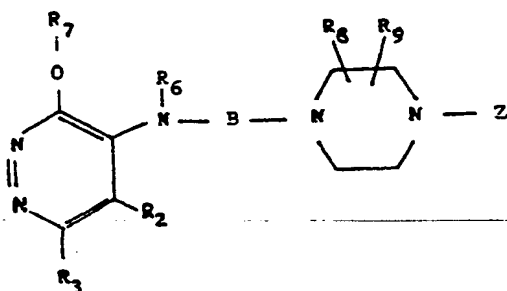
in der  $R_6$ , B,  $R_8$ ,  $R_9$  und Z wie oben definiert sind, umsetzt, oder

b) in einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste  $R_2$  oder  $R_3$  Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, das Halogen von  $R_2$  oder  $R_3$  mittels hydrierender Enthalogenerung durch Wasserstoff ersetzt, oder

c) eine Verbindung der Formel I, in der einer der Reste  $R_2$  oder  $R_3$  Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, mit einem Alkalimetallalkoholat umsetzt, wobei das Halogen von  $R_2$  oder  $R_3$  in einen Rest mit der Bedeutung  $(C_1 - C_6)$ -Alkoxy umgewandelt wird, oder

d) in einer Verbindung der Formel I, in der  $R_1$  die Bedeutung von i-Propyl, sec. Butyl, t-Butyl oder Benzyl hat und die übrigen Reste wie oben definiert sind,  $R_1$  durch Säuren abspaltet oder

e) ein Pyridazin der Formel



IV

in der R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, B, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> und Z wie oben definiert sind und R<sub>7</sub> die Bedeutung von (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl hat, unter Etherspaltung mit Säure in das entsprechende 3(2H)-Pyridazinon überführt oder

f) eine Verbindungen der Formel I, in der R<sub>1</sub> Wasserstoff und einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> Halogen darstellt und die übrigen Reste wie oben definiert sind, durch Reaktion mit einem alkylierenden Reagens in

5 Position 2 des Pyridazin-Ringes alkyliert und

g) gewünschtenfalls eine nach a) bis e) erhaltene Verbindung der Formel I in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt.

2. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon nach Anspruch 1 mit üblichen galenischen Hilfs- und /oder

10 Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln kombiniert.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel I oder ihrer Salze nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie, Herzinsuffizienz und/oder peripheren Kreislaufstörungen.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 89121681.4
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
D, A	<u>DE - A1 - 2 334 009</u> (BOEHRINGER) * Formel I *	1	C 07 D 403/12 C 07 D 237/22 C 07 D 417/14 A 61 K 31/50
A	<u>DE - A1 - 1 942 405</u> (BYK) * Anspruch 1; Tabelle 1 *	1,7	
A	<u>FR - A - 2 124 164</u> (FERLUX) * Ansprüche 1,10 *	1,6	
A	<u>EP - A1 - 0 275 997</u> (NISSAN) * Formel I *	1	
A	<u>EP - A2 - 0 201 765</u> (NISSAN) * Formel I *	1	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 106, Nr. 1, 5. Jänner 1987, Columbus, Ohio, USA GOMEZ GIL, M. et al. "3(2H)- pyridazinones" Seite 477, Spalte 1, Zusammen- fassung-Nr. 5 064r & Span. ES 525,030	1,6,7	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)  C 07 D 403/00 C 07 D 237/00 C 07 D 417/00
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 109, Nr. 15, 10. Oktober 1988, Columbus, Ohio, USA TAKAYA, MASHIRO "Studies on pyridazinone derivatives. XII. Synthesis and analgesic activity of 2-phenyl-3(2H)- pyridazinone derivatives" Seite 685, Spalte 1, Zusammen- fassung-Nr. 128 932s & Yakugaku Zasshi 1987,	1	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 05-02-1990	Prüfer HAMMER
<div><div>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</div><div>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</div><div>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überein- stimmendes Dokument</div></div>			

EP Form 1503 03 82



-2-

EP 89121681.4

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. <sup>4</sup> )
A	107(11), 910-13 -- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 105, Nr. 5, 4. August 1986, Columbus, Ohio, USA OKUJIMA, HIROMI et al.: "Pyridazinones." Seite 742, Spalte 2, Zusammen- fassung-Nr. 42 832q & Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61 44,873 -----	1, 6, 7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. <sup>4</sup> )
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 05-02-1990	Prüfer HAMMER
<div><div>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</div><div>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument  &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überein- stimmendes Dokument</div></div>			

EP Form 1503 03/82